

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-53557

(P2002-53557A)

BT

(43) 公開日 平成14年2月19日 (2002.2.19)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
C 0 7 D 215/44		C 0 7 D 215/44	4 C 0 3 1
A 6 1 K 31/4706		A 6 1 K 31/4706	4 C 0 6 3
31/4709		31/4709	4 C 0 8 6
31/496		31/496	
31/5377		31/5377	

審査請求 未請求 請求項の数27 O L (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-245849 (P2000-245849)	(71) 出願人	000004569 日本たばこ産業株式会社 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号
(22) 出願日	平成12年8月14日 (2000.8.14)	(72) 発明者	阿部 博行 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内
		(72) 発明者	長田 昌文 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内
		(74) 代理人	100100217 弁理士 大東 輝雄

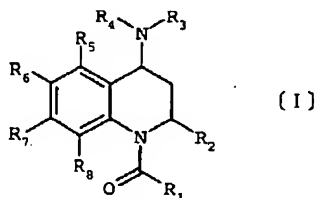
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アポリポ蛋白 A-I 産生促進薬

(57) 【要約】 (修正有)

【解決手段】 一般式〔I〕

【化1】



(式中、 R_1 はH、C数1～4のアルコキシ基、等、 R_2 はC数1～4のアルキル基又はアリール基、 R_3 は置換されていてもよいアリール基等、 R_4 はH又はC数1～4のアルキル基であり、 R_5 及び R_8 はそれぞれH、C数1～4のアルキル基等、 R_6 はH、ハロゲン原子等、 R_7 はH、ハロゲン原子等である)で表される化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるアポリポ蛋白 A-I 産生促進薬。

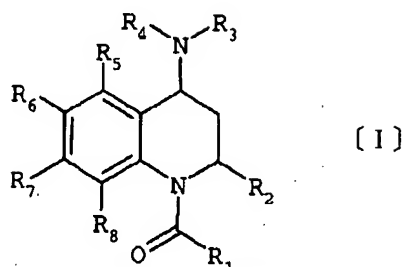
【効果】〔I〕は優れたアポリポ蛋白 A-I 産生促進作用を有する。即ち、動脈硬化防御機構であるコレステロール逆転送系において中心的な役割を担っている HD

L及びアポリポ蛋白 A-I を増加させ、末梢組織等の細胞に蓄積したコレステロールを積極的に引き抜き、コレステロール逆転送系を促進させ得る新しいタイプの高脂血症若しくは動脈硬化性疾患の予防又は治療薬として期待される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式〔I〕

【化1】



(式中、 R_1 は、水素原子、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基、アリール基、炭素数3乃至7個のシクロアルキル基、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の複素環基、又は下記から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数1乃至6個のアルキル基

アリール基；アリールオキシ基；炭素数1乃至4個のアルキル基又はアリール基で置換されていてもよいアミノ基；カルボキシ基；炭素数2乃至5個のアルコキシカルボニル基；水酸基；炭素数1乃至4個のアルコキシ基；炭素数3乃至7個のシクロアルキル基であり、 R_2 は、炭素数1乃至4個のアルキル基、又はアリール基であり、 R_3 は、置換されていてもよいアリール基、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の置換されていてもよい複素環基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の複素環とベンゼン環が縮合した置換されていてもよい縮合複素環基であり、 R_4 は、水素原子、又は炭素数1乃至4個のアルキル基であり、 R_5 は、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基、又は炭素数1乃至4個のアルコキシ基であり、 R_6 は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、又は水酸基であり、 R_7 は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、又は水酸基であり、 R_8 は、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基、又は炭素数1乃至4個のアルコキシ基である)で表される化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるアポリボ蛋白A-I産生促進薬。

【請求項2】 R_3 が下記から選ばれる1乃至4個の置換基で置換されていてもよいアリール基、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の複素環基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の複素環とベンゼン環が縮合した縮合複素環基ハロゲン原子；ハロゲン原子、水酸基及び炭素数2乃至

5個のアルカノイルオキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数1乃至4個のアルキル基；炭素数1乃至4個のアルコキシ基；アラルキルオキシ基；シアノ基；ニトロ基；カルボキシ基；炭素数2乃至5個のアルコキシカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイル基；窒素原子を1乃至2個有する5乃至6員の炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよい飽和複素環を有するカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイルアミノ基；炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；水酸基；アリール基；炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；アリールオキシ基である請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるアポリボ蛋白A-I産生促進薬。

【請求項3】 R_1 が炭素数1乃至4個のアルコキシ基、炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基、又は炭素数1乃至6個のアルキル基であり、 R_2 が炭素数1乃至4個のアルキル基であり、 R_5 及び R_8 が水素原子である請求項2記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるアポリボ蛋白A-I産生促進薬。

【請求項4】 R_3 が置換されていてもよいアリール基である請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるアポリボ蛋白A-I産生促進薬。

【請求項5】 R_3 が下記から選ばれる1乃至4個の置換基で置換されていてもよいアリール基ハロゲン原子；ハロゲン原子、水酸基及び炭素数2乃至5個のアルカノイルオキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数1乃至4個のアルキル基；炭素数1乃至4個のアルコキシ基；アラルキルオキシ基；シアノ基；ニトロ基；カルボキシ基；炭素数2乃至5個のアルコキシカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイル基；窒素原子を1乃至2個有する5乃至6員の炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよい飽和複素環を有するカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイルアミノ基；炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；水酸基；炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；アリールオキシ基である請求項4記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるアポリボ蛋白A-I産生促進薬。

【請求項6】 R_1 が炭素数1乃至4個のアルコキシ基、炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基、又は炭素数1乃至6個のアルキル基であり、 R_2 が炭素数1乃至4個のアルキル基であり、 R_5 及び R_8 が水素原子で

ある請求項5記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるアポリボ蛋白A-I産生促進薬。

【請求項7】 1-アセチル-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-ベンゾチアゾリル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-ベンゾオキサゾリル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(エトキシカルボニル)-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2, 6-ジメチル-4-[(4-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2, 8-ジメチル-4-[(2-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-エチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-(N-メチル-N-フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2, 3-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2, 4-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2, 5-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2, 6-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(2-ピリジリル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(2-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 4-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 4-ジメトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 5-ジメチル-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノ

リン、1-アセチル-4-[(3, 5-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(4-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[3, 4-(メチレンジオキシ)フェニル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[3, 5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(エトキシカルボニル)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-(フェニルアミノ)フェニル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-(フェノキシ)フェニル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(3-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-7-メトキシ-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-8-メトキシ-4-[(2-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-(N-エチル-N-フェニルアミノ)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒ

ドロキノリン、1-アセチル-4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3,5-ジクロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-イソプロピルフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-クロロ-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-tert-ブチルチアゾール-2-イル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-アセチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-イソプロピルフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-エチルチアゾール-2-イル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-カルボキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-シアノ-3-メチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(アセチルアミノ)フェニル]アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-6-クロロ-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-6-フルオロ-4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-ホルミル-2-メチル-4-(フェニルアミ

ノ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、4-[[3-(エトキシカルボニル)フェニル]アミノ]-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-(ジメチルカルバモイル)-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-4-(フェニルアミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-2-メチル-4-[(2-ピリジル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-2-メチル-4-[(4-フェニルチアゾール-2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-2-メチル-4-[(5-ニトロチアゾール-2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-[(モルホリノ)カルボニル]-4-(フェニルアミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-2-メチル-4-[(3-ピリジル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1-(フェニルカルバモイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1-[(2-ピリジル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1-[(3-ピリジル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、4-[(3,5-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、4-[(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)アミノ]-1-(メトキシカルボニル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-2-メチル-4-[(4-メチル-5-アセチルチアゾール-2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-2-メチル-4-[(4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ]-1,2,3,4

-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-
 -2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシ
 フェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキ
 ノリン、6-メトキシ-1-(メトキシカルボニル)-
 4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル
 -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[(2-
 シアノ-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチ
 ル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
 キノリン、4-[(4-tert-ブチルチアゾール-
 2-イル)アミノ]-1-(メトキシカルボニル)-2-
 メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-
 -[(4-エチルチアゾール-2-イル)アミノ]-1-
 -(メトキシカルボニル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-
 テトラヒドロキノリン、4-[(4-カルバモイル
 チアゾール-2-イル)アミノ]-1-(メトキシカル
 ボニル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
 キノリン、4-[(4-カルボキシチアゾール-2-イ
 ル)アミノ]-1-(メトキシカルボニル)-2-メチ
 ル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-
 [(4-シアノチアゾール-2-イル)アミノ]-1-
 -(メトキシカルボニル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-
 テトラヒドロキノリン、4-[(4-シアノフェニ
 ル)アミノ]-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-
 テトラヒドロキノリン、4-[[4-(ア
 セチルオキシメチル)チアゾール-2-イル]アミノ]
 -1-(メトキシカルボニル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-
 テトラヒドロキノリン、及び4-[[4-(ヒ
 ドロキシメチル)チアゾール-2-イル]アミノ]-1-
 -(メトキシカルボニル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-
 テトラヒドロキノリンから選ばれる請求項1記載の
 化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容
 し得る塩を有効成分としてなるアポリボ蛋白A-I産生
 促進薬。

【請求項8】 1-アセチル-6-メトキシ-4-
 [(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-
 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル
 -4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチ
 ル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセ
 チル-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-メ
 チル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-ア
 セチル-4-[(2-シアノフェニル)アミノ]-2-
 メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-
 (エトキシカルボニル)-2-メチル-4-(フェニル
 アミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-
 アセチル-2, 6-ジメチル-4-[(4-メチルフェ
 ニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノ
 リン、1-アセチル-2, 8-ジメチル-4-[(2-
 メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒ
 ドロキノリン、1-アセチル-2-エチル-4-(フェ
 ニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリ

ン、1-アセチル-2-メチル-4-(N-メチル-N
 -フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキ
 ノリン、1-アセチル-4-[(2, 3-ジメチルフェ
 ニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラ
 ヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2, 4-ジメ
 チルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-
 テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2,
 5-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1,
 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-
 -[(2, 6-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチ
 ル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセ
 チル-2-メチル-4-[(2-メチルフェニル)アミ
 ノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-ア
 セチル-4-[(2-メトキシフェニル)アミノ]-2-
 メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-
 アセチル-4-[(3, 4-ジメチルフェニル)アミ
 ノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノ
 リン、1-アセチル-4-[(3, 4-ジメトキシフェ
 ニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラ
 ヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 5-ジメ
 チル-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-
 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル
 -4-[(3, 5-ジメチルフェニル)アミノ]-2-
 メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-
 アセチル-2-メチル-4-[(3-メチルフェニル)
 アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-
 アセチル-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]
 -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリ
 ン、1-アセチル-2-メチル-4-[(4-ニトロフ
 ェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノ
 リン、1-アセチル-4-[(4-フルオロフェニル)
 アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
 キノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(4-メ
 チルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒド
 ロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[3-
 (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-1, 2,
 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-
 [[3, 5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル]アミ
 ノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノ
 リン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ)
 -3, 5-ジメチルフェニル]アミノ]-2-メチル-
 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル
 -4-[[4-(エトキシカルボニル)フェニル]アミ
 ノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノ
 リン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-(トリ
 フルオロメチル)フェニル]アミノ]-1, 2, 3, 4-
 テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-
 4-[[4-(フェニルアミノ)フェニル]アミノ]-
 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル
 -2-メチル-4-[[4-(フェノキシ)フェニル]

アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル]アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(3-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-7-メトキシ-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-8-メトキシ-4-[(2-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-(N-エチル-N-フェニルアミノ)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 5-ジクロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-イソプロピルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-クロロ-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-アセチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-イソプロピルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-カルボキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-シアノ-3-メチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(アセチルアミノ)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル

-6-クロロ-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-6-フルオロ-4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-ホルミル-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[[3-(エトキシカルボニル)フェニル]アミノ]-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(ジメチルカルバモイル)-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-[(モルホリノ)カルボニル]-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1-(フェニルカルバモイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1-[(2-ピリジル)カルボニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1-[(3-ピリジル)カルボニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[(3, 5-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、6-メトキシ

シー1-(メトキシカルボニル)-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[(2-シアノ-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、及び4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンから選ばれる請求項4記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分とするアポリポ蛋白A-I産生促進薬。

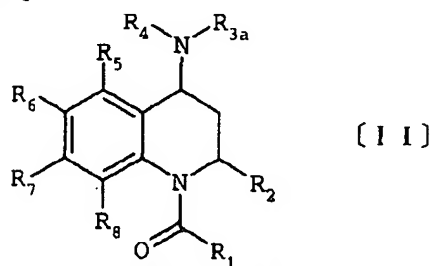
【請求項9】 請求項1乃至8記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分とし、アポリポ蛋白A-I異常に伴う疾患の治療薬。

【請求項10】 請求項1乃至8記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分とし、アポリポ蛋白A-Iの産生を促進させることからなる高脂血症治療又は予防薬。

【請求項11】 請求項1乃至8記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分とし、アポリポ蛋白A-Iの産生を促進させることからなる動脈硬化治療又は予防薬。

【請求項12】 一般式〔I I〕

〔化2〕



(式中、R₁は、水素原子、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基、アリール基、炭素数3乃至7個のシクロアルキル基、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の複素環基、又は下記から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数1乃至6個のアルキル基

アリール基；アリールオキシ基；炭素数1乃至4個のアルキル基又はアリール基で置換されていてもよいアミノ基；カルボキシ基；炭素数2乃至5個のアルコキシカルボニル基；水酸基；炭素数1乃至4個のアルコキシ基；炭素数3乃至7個のシクロアルキル基であり、R₂は、炭素数1乃至4個のアルキル基、又はアリール基であり、R_{3a}は、下記から選ばれる1乃至4個の置換基で置換されていてもよいアリール基

ハロゲン原子；ハロゲン原子、水酸基及び炭素数2乃至5個のアルカノイルオキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数1乃至4個のアルキル基；炭素

数1乃至4個のアルコキシ基；アラルキルオキシ基；シアノ基；ニトロ基；カルボキシ基；炭素数2乃至5個のアルコキシカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイル基；窒素原子を1乃至2個有する5乃至6員の炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよい飽和複素環を有するカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイルアミノ基；炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；水酸基；炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；アリールオキシ基であり、R₄は、水素原子、又は炭素数1乃至4個のアルキル基であり、R₅は、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基、又は炭素数1乃至4個のアルコキシ基であり、R₆は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、又は水酸基であり、R₇は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、又は水酸基であり、R₈は、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基、又は炭素数1乃至4個のアルコキシ基であり、但し、R₁が炭素数1乃至6個のアルキル基であり、R₂がメチル基である場合、R₃が無置換のフェニル基で、R₄乃至R₈がそれぞれ水素原子であることはなく、R₁、R₂及びR₆がそれぞれメチル基であり、R₄、R₅及びR₇がそれぞれ水素原子である場合、R₃が4-メチルフェニル基若しくは2, 4-ジメチルフェニル基であることはなく、又はR₁が無置換のフェニル基であり、R₂がメチル基であり、R₄乃至R₈がそれぞれ水素原子である場合、R₃が4-プロモフェニル基若しくは2, 4-ジプロモフェニル基であることはなく)で表される化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項13】 R₁が炭素数1乃至4個のアルコキシ基、炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基、又は炭素数1乃至6個のアルキル基であり、R₂が炭素数1乃至4個のアルキル基であり、R_{3a}が下記から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基ハロゲン原子；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1乃至4個のアルキル基；炭素数1乃至4個のアルコキシ基；アラルキルオキシ基；シアノ基；ニトロ基；カルボキシ基；炭素数2乃至5個のアルコキシカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイル基；窒素原子を1乃至2個有する5乃至6員の炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよい飽和複素環を有するカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイルアミノ基；アリール基で置換されていてもよいアミノ基；アリールオキシ基であり、R₄が水素原子、又は炭素数1乃至4個のアルキル基であり、R₅及びR₆が水素原子であり、R₇が水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至4個のアルキル基、又は炭素数1乃至4個のアルコキシ基であ

り、 R_7 が水素原子、又は炭素数1乃至4個のアルコキシ基である請求項12記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項14】 R_{3a} が下記から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されているフェニル基

フッ素原子、塩素原子；メチル基、イソプロピル基；トリフルオロメチル基；メトキシ基；ベンジルオキシ基；シアノ基；ニトロ基；カルボキシ基；エトキシカルボニル基；アセチル基；4-ヒペラジニルカルボニル基；アセチルアミノ基；フェニルアミノ基；又はフェノキシ基である請求項13記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項15】 R_{3a} が下記から選ばれる置換基で置換されているフェニル基

塩素原子；メトキシ基；シアノ基である請求項14記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項16】 R_{3a} がフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-(ベンジルオキシ)フェニル基、3-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、4-ニトロフェニル基、3-カルボキシフェニル基、3-(エトキシカルボニル)フェニル基、4-(エトキシカルボニル)フェニル基、4-アセチルフェニル基、4-[(4-メチルヒペラジニ-1-イル)カルボニル]フェニル基、4-(アセチルアミノ)フェニル基、4-(フェニルアミノ)フェニル基、4-(フェノキシ)フェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、2,3-ジメチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、2,5-ジメチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、2,6-ジメチルフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル基、4-シアノ-3-メチルフェニル基、2-シアノ-4-メトキシフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、3,5-ジメチル-4-メトキシフェニル基、又は4-(ベンジルオキシ)-3,5-ジメチルフェニル基である請求項14記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項17】 R_{3a} が4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、又は2-シアノフェニル基である請求項16記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項18】 R_1 がメトキシ基、エトキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、フェニルアミノ基、メチル基、又はエチル基である請求項13記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項19】 R_1 がメチル基である請求項18記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項20】 R_2 がメチル基、又はエチル基である請求項13記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項21】 R_6 が水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、又はメトキシ基であり、 R_7 が水素原子、又はメトキシ基である請求項13記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項22】 R_6 及び R_7 が水素原子である請求項21記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項23】 1-アセチル-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-(エトキシカルボニル)-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2,8-ジメチル-4-[(2-メチルフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-エチル-4-(フェニルアミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-(N-メチル-N-フェニルアミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2,3-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2,4-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2,5-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2,6-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(2-メチルフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3,4-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-

アセチル-4-[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3,5-ジメチル-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3,5-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(4-メチルフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[3,5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ)-3,5-ジメチルフェニル]アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(エトキシカルボニル)フェニル]アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-(フェニルアミノ)フェニル]アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-(フェノキシ)フェニル]アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル]アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(3-メチルフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-7-メトキシ-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-8-メトキシ-4-[(2-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-(N-エチル-N-フェニルアミノ)-2-メチル-1,2,3,4-テト

ラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3,5-ジクロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-イソプロピルフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-クロロ-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-アセチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-イソプロピルフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-カルボキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-シアノ-3-メチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(アセチルアミノ)フェニル]アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-6-クロロ-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-6-フルオロ-4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-ホルミル-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、4-[[3-(エトキシカルボニル)フェニル]アミノ]-2-メチル-1-アプロピオニル-1,

2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(ジメチルカルバモイル)-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-[(モルホリノ)カルボニル]-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1-(フェニルカルバモイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1-[(2-ピリジル)カルボニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1-[(3-ピリジル)カルボニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[(3, 5-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、6-メトキシ-1-(メトキシカルボニル)-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[(2-シアノ-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、及び4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンから選ばれる請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項24】 1-アセチル-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-シアノフェニル)アミノ]-2-

メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(エトキシカルボニル)-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2, 8-ジメチル-4-[(2-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-エチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-(N-メチル-N-フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2, 3-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2, 4-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2, 5-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2, 6-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(2-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 4-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 4-ジメトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 5-ジメチル-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 5-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(4-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[3, 5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(エトキシカルボニル)フェニル]アミ

ノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-(フェニルアミノ)フェニル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-(フェノキシ)フェニル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル]アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(3-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-7-メトキシ-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-8-メトキシ-4-[(2-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-(N-エチル-N-フェニルアミノ)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 5-ジクロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-イソプロピルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-クロロ-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-アセチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-イソプロピルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-カルボキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-シアノ-3-メチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノ

リン、1-アセチル-4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(アセチルアミノ)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-6-クロロ-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-6-フルオロ-4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[[3-(エトキシカルボニル)フェニル]アミノ]-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(ジメチルカルバモイル)-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1-(フェニルカルバモイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[(3, 5-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、6-メトキシ-1-(メトキシカルボニル)-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-

2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[(2-シアノ-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、及び4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンから選ばれる請求項23記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項25】 1-アセチル-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-8-メトキシ-4-[(2-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-6-クロロ-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-2-メチル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、6-メトキシ-1-(メトキシカルボニル)-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、及び4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンから選ばれる請求項24記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項26】 1-アセチル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、及び1-アセチル-4-[(2-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンから選ばれる請求項25記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項27】 請求項12乃至26記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は、1-カルボニル-4-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン構造を有する化合物を有効成分とする新規なアポリポ蛋白A-I産生促進薬に関する。また本発明は、1-カルボニル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン構造を有する化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩に関する。

【0002】

【従来技術】虚血性心疾患等の動脈硬化性疾患における発症因子の一つが高脂血症であり、その治療が動脈硬化発症予防等に有効であることは、近年の基礎的研究と共に最近の大規模脂質介入試験等によって明らかにされている。また、多くの疫学的調査により、高比重リポ蛋白(HDL)分画のコレステロール値の低下が動脈硬化性疾患の独立した危険因子の一つであることが明らかにされており、特に、HDLが遺伝的に低下する病態においては早発性の動脈硬化性疾患の合併が多いこと、コレステロール負荷ウサギにHDL及び超高比重リポ蛋白(VHDL)の静注を続けると動脈硬化の進展が防御され、また一旦生じた動脈硬化巣の退縮も認められることから、HDLは抗動脈硬化作用を有するリポ蛋白として広く認識されている。

【0003】生体内におけるコレステロール代謝の経路には、肝臓から末梢組織等の各組織への経路と逆に各組織から肝臓への経路とが存在する。即ち、前者は肝臓で

生合成されたコレステロールと腸管から吸収され肝臓に取り込まれた食事由来のコレステロールを取り込んだ超低比重リポ蛋白 (VLDL) が肝臓から分泌され、リポ蛋白リパーゼ (LPL) 及び肝性トリグリセリドリパーゼ (HTGL) の働きにより、中間比重リポ蛋白 (IDL) を経た後、LDLへと代謝され、最終的にはLDL受容体を介して末梢組織へと取り込まれ、細胞にコレステロールが供給される経路である。一方、後者はそれとは逆にコレステロール逆転送系と呼ばれる末梢組織に蓄積したコレステロールをHDLが引き抜き、レシチン：コレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) の作用によってエステル化された後、血中に存在するコレステリルエステル転送蛋白 (CETP) がVLDLやIDL、LDL等のアポB含有リポ蛋白とHDLのトリグリセリドが等モル比で交換され、アポB含有リポ蛋白へと転送されたコレステリルエステルが肝臓のLDL受容体を介して肝臓に取り込まれることにより、間接的にコレステロールが肝臓に転送される経路である。

【0004】コレステロールは本来、細胞膜の構成成分となったり、ステロイド・ホルモン等の生合成原料となるため、コレステロール代謝は生命活動の維持に不可欠であるが、その代謝異常は高脂血症を招き、動脈硬化性疾患の原因となると考えられている。即ち、LDLが血管内皮下において酸化等の変性を受けると、LDL受容体によっては認識されなくなり、スカベンジャー受容体やCD36を介してマクロファージに際限なく取り込まれ、末梢組織において泡沫細胞を形成することによって動脈硬化を誘発する。

【0005】このようなことから各組織に蓄積した過剰のコレステロールを引き抜き、肝臓へ転送するコレステロール逆転送系は、動脈硬化の防御機構として近年注目を浴びている。その中でも、HDLはその系の中心的な役割を果たしており、HDLによって引き抜かれるコレステロール量が、マクロファージ等に取り込まれるコレステロール量よりも多ければ、マクロファージ等にコレステロールが蓄積しないこととなる。従って、HDLレベルを上昇させ、コレステロール逆転送系を促進させることは動脈硬化性疾患の治療又は予防に有効であると考えられる。

【0006】ところで、HDLは主に、肝臓で合成され、分泌されるが、分泌された直後のHDLは、アポリポ蛋白A-Iとリン脂質を主成分とする円盤状粒子であり、末梢組織における細胞の細胞膜からコレステロールを受け取る。このコレステロールをLCATがエステル化し、エステル化されたコレステロールをHDLの疎水性の中核部分に保持しつつ、コレステリルエステルに富む球状の成熟したHDLが形成される。

【0007】最近になり、HDLの主要成分であるアポリポ蛋白A-Iが、末梢組織における細胞からのコレステロール引き抜きに重要な役割をもつこと、HDL受容

体のリガンドであると共に、LCATの活性化作用を有し、コレステロール逆転送に関与していることが明らかとなっている。また、アポリポ蛋白A-Iを動物に投与することで動脈硬化巣の進展抑制や退縮が見られたとする報告もある。

【0008】従って、アポリポ蛋白A-Iの産生を促進させる化合物は、HDLの血中レベルを上昇させ、末梢組織における細胞に蓄積されたコレステロールの引き抜き及びコレステロール逆転送系を促進させる今までにない新しいタイプの高脂血症又は動脈硬化性疾患等の治療薬及び／又は予防薬として期待される。また、本発明化合物は、HDLの血中レベルを上昇させることから、血中のHDL低下に起因する血中脂質異常、動脈硬化性疾患及びそれに伴う様々な循環器系疾患の予防及び／又は治療薬としても有用である。その適応可能な疾患として具体的には、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、心筋梗塞、冠動脈疾患、虚血性心疾患、角膜混濁、脳血管障害、遺伝性HDL欠損症 (Tangier病、魚眼病等) 等が挙げられる。

【0009】一方で、このコレステロール逆転送系においてCETP活性を阻害することで、血中のHDLレベルを上昇させ、LDLレベルを低下させる試み、即ちCETP活性阻害薬の開発も行われている。これは、CETP欠損患者が、高HDL血症兼低LDL血症を呈し、動脈硬化になりにくい状態となることから端を発している。CETP活性の増加した状態においては、HDLからのコレステリルエステル転送が増加するために、HDL中のコレステリルエステルは減少し、VLDL、IDL及びLDL中のコレステリルエステルは増加することとなる。そしてIDL、LDLの肝臓への取り込みが増加するとLDL受容体に対してダウンレギュレーションがかかり、血中のLDLが増加する。これに対して、CETPが欠損した状態においては、HDLがLCATの助けを借りて末梢組織における細胞からコレステロールを引き抜き、次第に大きさを増していったアポリポ蛋白Eを獲得し、血中に大型のHDLが停滞することとなる。その結果、肝臓でのコレステロールプールは縮小して、LDL受容体に対してアップレギュレーションがかかるので、LDLは減少すると考えられている。

【0010】本発明であるアポリポ蛋白A-I産生促進薬とCETP活性阻害薬を比較した場合、上記のように抗動脈硬化作用を有するHDLレベルを上昇させるということでは同じであるが、本発明はCETPの活性を阻害することなく、アポリポ蛋白A-Iの産生を促進させることでHDLレベルを上昇させ、積極的にコレステロール逆転送系を促進させることで動脈硬化性疾患等を治療又は予防しようとするものである。これに対して、CETP活性阻害薬はCETPの活性を阻害し、コレステロール逆転送系を遮断し、その結果としてHDLレベル

を上昇させ、LDLレベルを低下させることを目的としており、その作用機序は明らかに異なるものである。

【0011】最近に至り、このようにアポリポ蛋白A-Iの産生を促進させることで動脈硬化性疾患等の治療を行うことを目的とした化合物について種々の報告がなされている。例えば、特開2000-109455号公報には、アポリポ蛋白A-I遺伝子発現亢進作用を有する化合物が開示されている。しかしながら、同公報には本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当たらない。

【0012】特表平11-512107号公報(WO97/09048号公報)には、アポリポ蛋白A-Iレベル増強作用を有する9-メチル-4-フェニル-6H-チエノ[3,2-f]-s-トリアゾロ[4,3-a][1,4]-ジアゼピンが開示されている。しかしながら、同公報には本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当たらない。

【0013】特開平10-316641号公報には、アポリポ蛋白A-I分泌促進作用を有するカルボン酸誘導体が開示されている。しかしながら、同公報には本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当たらない。

【0014】特開平8-291094号公報(US5968908号公報)には、HDLレベルを上昇させる作用を有する9-シス-レチノイド酸アナログが開示されている。しかしながら、同公報には本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当たらない。

【0015】特開平5-221959号公報(EP528146号公報)には、アポリポ蛋白A-Iレベルを上昇させる作用を有するN-フェニルチオ尿素誘導体が開示されている。しかしながら、同公報には本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当たらない。

【0016】また、本発明のごとき1,2,3,4-テトラヒドロキノリン構造を有する化合物についても種々報告されている。例えば、WO00/17165号公報には、シス-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-6,7-ジメトキシ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル等の4-アミノ-2-置換-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン化合物が開示されている。しかしながら、同公報化合物はCETP阻害剤として有用なものであり、作用機序の異なるアポリポ蛋白A-I産生促進剤としての有用性についての開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当たらない。また、同公報の特許請求の範囲には、例えば、R¹としてY、WY(Yとして任意の環；カルボニル基で置換されていても

よい炭素鎖が、Wとして-CO-が定義されている)が、R²として炭素鎖が、R³として水素原子又はQ(Qとして炭素鎖が定義されている)が、R⁴としてV²(V²として複素環が定義されている)が、R⁵乃至R⁸として水素原子、ハロゲン原子、結合(結合として炭素原子が酸素と置き換えられていてもよい炭素鎖が定義されている)がそれぞれ定義されているが、同公報明細書中には本発明化合物のごとき構造を有する化合物の製造及び使用を裏付ける実施例の記載は見当たらない。

【0017】特開2000-95764号公報、WO00/17166号公報及びWO00/17164号公報には、CETP阻害活性を有するそれぞれ環化4-カルボキシアミノ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン化合物、4-カルボキシアミノ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン化合物及び4-カルボキシアミノ-2-置換-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン化合物が開示されている。しかしながら、同公報には本発明化合物のごとき構造を有する化合物の記載は勿論、それを示唆する旨の開示も見当たらない。また、そのような化合物がアポリポ蛋白A-I産生促進作用を有する旨の開示もそれを示唆する記載も見当たらない。

【0018】Bulletin of the Chemical Society of Japan, Vol. 42, 2885-2894(1969)には、1-アセチル-2,6-ジメチル-4-[(4-メチルフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン又は1-アセチル-2,6,8-トリメチル-4-[(2,4-ジメチルフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン等の4-アニリノ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン化合物が開示されている。しかしながら、同文献はこのような化合物の立体配置等について記載されているものであり、本発明化合物のごとき構造を有する化合物がアポリポ蛋白A-I産生促進作用を有する旨の開示もそれを示唆する記載も見当たらない。

【0019】WO99/32449号公報には、ホスホジエステラーゼIV阻害剤としてベンザジン誘導体が開示されている。しかしながら、同公報には本発明のごとき化合物は勿論、そのような化合物がアポリポ蛋白A-I産生促進作用を有する旨の開示も示唆する記載も見当たらない。

【0020】WO91/09031号公報、WO90/14346号公報及び特開平2-237985号公報には、平滑筋弛緩作用を有する1,2,3,4-テトラヒドロキノリン構造等の化合物が開示されている。しかしながら、同公報には本発明のごとき化合物は勿論、そのような化合物がアポリポタンパクA-I産生促進作用を有する旨の開示も示唆する記載も見当たらない。

【0021】WO93/19755号公報には、気道炎症(airways inflammation)及び気道過敏(airways hyperresponsiveness)に有効な1,2,3,4-テトラ

ヒドロキノリン構造等の化合物が開示されている。しかしながら、同公報には本発明のごとき化合物は勿論、そのような化合物がアポリポタンパク A-I 産生促進作用を有する旨の開示も示唆する記載も見当たらない。

【0022】特開平3-34969号公報(US5231102号公報)には、神経変性障害に有用なテトラヒドロキノリン誘導体が開示されている。しかしながら、同公報には本発明のごとき化合物は勿論、そのような化合物がアポリポタンパク A-I 産生促進作用を有する旨の開示も示唆する記載も見当たらない。

【0023】

【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、前記のごとくアポリポタンパク A-I の産生を促進する化合物を提供すべく鋭意検討した結果、1-カルボニル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン構造を有する化合物が優れたアポリポタンパク A-I 産生促進活性を示し、即ちHDLを増加させ、動脈硬化防御機構であるコレステロール逆転送系を積極的に促進させることのできる新規な高脂血症若しくは動脈硬化症の予防又は治療薬として有用な化合物を見出し、本発明を完成するに至った。なお、本発明化合物のごとき構造を有する化合物はCETP阻害活性を有さないことを確認している。

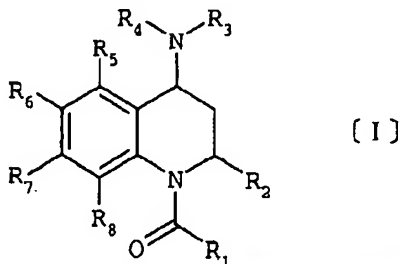
【0024】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明は、下記(1)乃至(27)に示すアポリポタンパク A-I 産生促進作用を有する化合物及び医薬に関する。

【0025】(1) 一般式〔I〕

【0026】

【化3】



【0027】(式中、R₁は、水素原子、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基、アリール基、炭素数3乃至7個のシクロアルキル基、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の複素環基、又は下記から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数1乃至6個のアルキル基

アリール基；アリールオキシ基；炭素数1乃至4個のアルキル基又はアリール基で置換されていてもよいアミノ基；カルボキシ基；炭素数2乃至5個のアルコキシカルボニル基；水酸基；炭素数1乃至4個のアルコキシ基；

炭素数3乃至7個のシクロアルキル基であり、R₂は、炭素数1乃至4個のアルキル基、又はアリール基であり、R₃は、置換されていてもよいアリール基、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の置換されていてもよい複素環基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の複素環とベンゼン環が縮合した置換されていてもよい縮合複素環基であり、R₄は、水素原子、又は炭素数1乃至4個のアルキル基であり、R₅は、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基、又は炭素数1乃至4個のアルコキシ基であり、R₆は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、又は水酸基であり、R₇は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、又は水酸基であり、R₈は、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基、又は炭素数1乃至4個のアルコキシ基である)で表される化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるアポリポタンパク A-I 産生促進薬。

【0028】(2) R₃が下記から選ばれる1乃至4個の置換基で置換されていてもよいアリール基、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の複素環基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の複素環とベンゼン環が縮合した縮合複素環基ハロゲン原子；ハロゲン原子、水酸基及び炭素数2乃至5個のアルカノイルオキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数1乃至4個のアルキル基；炭素数1乃至4個のアルコキシ基；アラルキルオキシ基；シアノ基；ニトロ基；カルボキシ基；炭素数2乃至5個のアルコキシカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイル基；窒素原子を1乃至2個有する5乃至6員の炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよい飽和複素環を有するカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイルアミノ基；炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；水酸基；アリール基；炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；アリールオキシ基である上記(1)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるアポリポタンパク A-I 産生促進薬。

【0029】(3) R₁が炭素数1乃至4個のアルコキシ基、炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基、又は炭素数1乃至6個のアルキル基であり、R₂が炭素数1乃至4個のアルキル基であり、R₅及びR₈が水素原子である上記(2)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるアポリポタンパク A-I 産生促進薬。

【0030】(4) R_3 が置換されていてもよいアリール基である上記(1)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるアポリボ蛋白A-I産生促進薬。

【0031】(5) R_3 が下記から選ばれる1乃至4個の置換基で置換されていてもよいアリール基ハロゲン原子;ハロゲン原子、水酸基及び炭素数2乃至5個のアルカノイルオキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数1乃至4個のアルキル基;炭素数1乃至4個のアルコキシ基;アラルキルオキシ基;シアノ基;ニトロ基;カルボキシ基;炭素数2乃至5個のアルコキシカルボニル基;炭素数2乃至5個のアルカノイル基;窒素原子を1乃至2個有する5乃至6員の炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよい飽和複素環を有するカルボニル基;炭素数2乃至5個のアルカノイルアミノ基;炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基;水酸基;炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基;アリールオキシ基である上記(4)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるアポリボ蛋白A-I産生促進薬。

【0032】(6) R_1 が炭素数1乃至4個のアルコキシ基、炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基、又は炭素数1乃至6個のアルキル基であり、 R_2 が炭素数1乃至4個のアルキル基であり、 R_5 及び R_8 が水素原子である上記(5)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるアポリボ蛋白A-I産生促進薬。

【0033】(7) 1-アセチル-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-ベンゾチアゾリル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-ベンゾオキサゾリル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-(エトキシカルボニル)-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2,6-ジメチル-4-[(4-メチルフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2,8-

-ジメチル-4-[(2-メチルフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-エチル-4-(フェニルアミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-(N-メチル-N-フェニルアミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2,3-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2,4-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2,5-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2,6-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(2-ピリジル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(2-メチルフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3,4-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3,5-ジメチル-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3,5-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(4-メチルフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[3,4-(メチレンジオキシ)フェニル]アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[3,5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ)-3,5-ジメチルフェニル]アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-

(エトキシカルボニル) フェニル] アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-(トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-(フェニルアミノ) フェニル] アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-(フェノキシ) フェニル] アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ) フェニル] アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] フェニル] アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(3-メチルフェニル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-7-メトキシ-2-メチル-4-(フェニルアミノ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-8-メトキシ-4-[(2-メトキシフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-(N-エチル-N-フェニルアミノ) -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-フルオロフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 5-ジクロロフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-イソプロピルフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-クロロ-4-メトキシフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-クロロフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-シアノフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-フルオロフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-tert-ブチルチアゾール-2-イル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-アセチルフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-イソプロピルフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-エチルチアゾール-2-イ

ル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-カルボキシフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-シアノ-3-メチルフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-シアノフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(アセチルアミノ) フェニル] アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ) フェニル] アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-6-クロロ-4-[(4-クロロフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-6-フルオロ-4-[(4-フルオロフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-2-メチル-4-(フェニルアミノ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-4-[(4-メトキシフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-ホルミル-2-メチル-4-(フェニルアミノ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[[3-(エトキシカルボニル) フェニル] アミノ] -2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(ジメチルカルバモイル) -2-メチル-4-(フェニルアミノ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル) -4-(フェニルアミノ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル) -4-[(4-メトキシフェニル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル) -4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル) -6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル) -2-メチル-4-(フェニルアミノ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル) -2-メチル-4-[(2-ピリジル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル) -2-メチル-4-[(4-フェニルチアゾール-2-イル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル) -4-[(4-メトキシ

シフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル) - 2-メチル-4-[(5-ニトロチアゾール-2-イル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-[(モルホリノ) カルボニル] - 4-(フェニルアミノ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル) - 2-メチル-4-[(3-ピリジル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-(フェニルアミノ) - 1-(フェニルカルバモイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-(フェニルアミノ) - 1-[(2-ピリジル) カルボニル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-(フェニルアミノ) - 1-[(3-ピリジル) カルボニル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[(3, 5-ジメチルフェニル) アミノ] - 2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-[(3-メチルフェニル) アミノ] - 1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) アミノ] - 1-(メトキシカルボニル) - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル) - 2-メチル-4-[(4-メチル-5-アセチルチアゾール-2-イル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル) - 2-メチル-4-[(4-メチルチアゾール-2-イル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル) - 2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、6-メトキシ-1-(メトキシカルボニル) - 4-[(4-メトキシフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[(2-シアノ-4-メトキシフェニル) アミノ] - 2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[(4-tert-ブチルチアゾール-2-イル) アミノ] - 1-(メトキシカルボニル) - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[(4-エチルチアゾール-2-イル) アミノ] - 1-(メトキシカルボニル) - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[(4-カルバモイルチアゾール-2-イル) アミノ] - 1-(メトキシカルボニル) - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[(4-カルボキシチアゾール-2-イル) アミノ] - 1-(メトキシカルボニル) - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[(4-シアノチアゾール-2-イル) アミノ] - 1-(メトキシカルボニル) - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[(4-シアノフェニル) アミノ] - 2-メチル-1-プロピオニル-1,

2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[[4-(アセチルオキシメチル) チアゾール-2-イル] アミノ] - 1-(メトキシカルボニル) - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、及び4-[[4-(ヒドロキシメチル) チアゾール-2-イル] アミノ] - 1-(メトキシカルボニル) - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンから選ばれる上記(1)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるアポリポ蛋白A-I産生促進薬。

【0034】(8) 1-アセチル-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-メトキシフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-クロロフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-シアノフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(エトキシカルボニル) - 2-メチル-4-(フェニルアミノ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2, 6-ジメチル-4-[(4-メチルフェニル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2, 8-ジメチル-4-[(2-メチルフェニル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-エチル-4-(フェニルアミノ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-(N-メチル-N-フェニルアミノ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2, 3-ジメチルフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2, 4-ジメチルフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2, 5-ジメチルフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2, 6-ジメチルフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(2-メチルフェニル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-メトキシフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 4-ジメチルフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 4-ジメトキシフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 5-ジメチル-4-メトキシフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 5-ジメチルフェニル) アミノ] - 2-

メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(4-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[3, 5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(エトキシカルボニル)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-(フェニルアミノ)フェニル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-(フェノキシ)フェニル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(3-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-7-メトキシ-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-8-メトキシ-4-[(2-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-(N-エチル-N-フェニルアミノ)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 5-ジクロロフェニル)アミノ]-2-メチル

-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-イソプロピルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-クロロ-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-アセチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-イソプロピルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-カルボキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-シアノ-3-メチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(アセチルアミノ)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-6-クロロ-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-6-フルオロ-4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-ホルミル-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[[3-(エトキシカルボニル)フェニル]アミノ]-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(ジメチルカルバモイル)-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-4-[(4-メトキシ

フェニル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-4-[(4-メトキシフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-[(モルホリノ) カルボニル] -4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1-(フェニルカルバモイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1-[(2-ピリジル) カルボニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1-[(3-ピリジル) カルボニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[(3, 5-ジメチルフェニル) アミノ] -2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-[(3-メチルフェニル) アミノ] -1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、6-メトキシ-1-(メトキシカルボニル)-4-[(4-メトキシフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[(2-シアノ-4-メトキシフェニル) アミノ] -2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、及び4-[(4-シアノフェニル) アミノ] -2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンから選ばれる上記(4)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるアポリポ蛋白A-I産生促進薬。

【0035】(9) 上記(1)乃至(8)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分とし、アポリポ蛋白A-I異常に伴う疾患の治療薬。

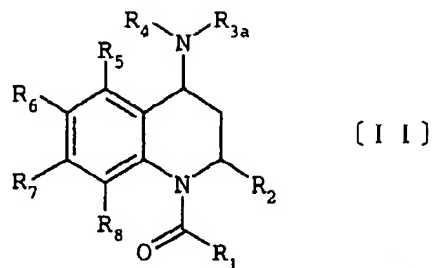
【0036】(10) 上記(1)乃至(8)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分とし、アポリポ蛋白A-Iの産生を促進させることからなる高脂血症治療又は予防薬。

【0037】(11) 上記(1)乃至(8)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分とし、アポリポ蛋白A-Iの産生を促進させることからなる動脈硬化治療又は予防薬。

【0038】(12) 一般式【I I】

【0039】

【化4】



【0040】(式中、R₁は、水素原子、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基、アリール基、炭素数3乃至7個のシクロアルキル基、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の複素環基、又は下記から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数1乃至6個のアルキル基

アリール基；アリールオキシ基；炭素数1乃至4個のアルキル基又はアリール基で置換されていてもよいアミノ基；カルボキシ基；炭素数2乃至5個のアルコキシカルボニル基；水酸基；炭素数1乃至4個のアルコキシ基；炭素数3乃至7個のシクロアルキル基であり、R₂は、炭素数1乃至4個のアルキル基、又はアリール基であり、R_{3a}は、下記から選ばれる1乃至4個の置換基で置換されていてもよいアリール基

ハロゲン原子；ハロゲン原子、水酸基及び炭素数2乃至5個のアルカノイルオキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数1乃至4個のアルキル基；炭素数1乃至4個のアルコキシ基；アラルキルオキシ基；シアノ基；ニトロ基；カルボキシ基；炭素数2乃至5個のアルコキシカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイル基；窒素原子を1乃至2個有する5乃至6員の炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよい飽和複素環を有するカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイルアミノ基；炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；水酸基；炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；アリールオキシ基であり、R₄は、水素原子、又は炭素数1乃至4個のアルキル基であり、R₅は、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基、又は炭素数1乃至4個のアルコキシ基であり、R₆は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、又は水酸基であり、R₇は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、又は水酸基であり、R₈は、水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基、又は炭素数1乃至4個のアルコキシ基であり、但し、R₁が炭素数1乃至6個のアルキル基であり、R₂がメチル基である場合、R₃が無

置換のフェニル基で、 R_4 乃至 R_8 がそれぞれ水素原子であることはなく、 R_1 、 R_2 及び R_6 がそれぞれメチル基であり、 R_4 、 R_5 及び R_7 がそれぞれ水素原子である場合、 R_3 が4-メチルフェニル基若しくは2, 4-ジメチルフェニル基であることはなく、又は R_1 が無置換のフェニル基であり、 R_2 がメチル基であり、 R_4 乃至 R_8 がそれぞれ水素原子である場合、 R_3 が4-ブロモフェニル基若しくは2, 4-ジブロモフェニル基であることはなく、又はその医薬上許容し得る塩。

【0041】(13) R_1 が炭素数1乃至4個のアルコキシ基、炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されているもよいアミノ基、又は炭素数1乃至6個のアルキル基であり、 R_2 が炭素数1乃至4個のアルキル基であり、 R_3 が下記から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されているもよいフェニル基

ハロゲン原子；ハロゲン原子で置換されているもよい炭素数1乃至4個のアルキル基；炭素数1乃至4個のアルコキシ基；アラルキルオキシ基；シアノ基；ニトロ基；カルボキシ基；炭素数2乃至5個のアルコキシカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイル基；窒素原子を1乃至2個有する5乃至6員の炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されているもよい飽和複素環を有するカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイルアミノ基；アリール基で置換されているもよいアミノ基；アリールオキシ基であり、 R_4 が水素原子、又は炭素数1乃至4個のアルキル基であり、 R_5 及び R_6 が水素原子であり、 R_6 が水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至4個のアルキル基、又は炭素数1乃至4個のアルコキシ基であり、 R_7 が水素原子、又は炭素数1乃至4個のアルコキシ基である上記(12)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【0042】(14) R_3 が下記から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されているもよいフェニル基
フッ素原子、塩素原子；メチル基、イソプロピル基；トリフルオロメチル基；メトキシ基；ベンジルオキシ基；シアノ基；ニトロ基；カルボキシ基；エトキシカルボニル基；アセチル基；4-ピペラジニルカルボニル基；アセチルアミノ基；フェニルアミノ基；又はフェノキシ基である上記(13)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【0043】(15) R_3 が下記から選ばれる置換基で置換されているフェニル基
塩素原子；メトキシ基；シアノ基である上記(14)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【0044】(16) R_3 がフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-

メチルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-(ベンジルオキシ)フェニル基、3-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、4-ニトロフェニル基、3-カルボキシフェニル基、3-(エトキシカルボニル)フェニル基、4-(エトキシカルボニル)フェニル基、4-アセチルフェニル基、4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル基、4-(アセチルアミノ)フェニル基、4-(フェニルアミノ)フェニル基、4-(フェノキシ)フェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2, 3-ジメチルフェニル基、2, 4-ジメチルフェニル基、2, 5-ジメチルフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、3, 5-ジメチルフェニル基、2, 6-ジメチルフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル基、4-シアノ-3-メチルフェニル基、2-シアノ-4-メトキシフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、3, 5-ジメチル-4-メトキシフェニル基、又は4-(ベンジルオキシ)-3, 5-ジメチルフェニル基である上記(14)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【0045】(17) R_3 が4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、又は2-シアノフェニル基である上記(16)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【0046】(18) R_1 がメトキシ基、エトキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、フェニルアミノ基、メチル基、又はエチル基である上記(13)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【0047】(19) R_1 がメチル基である上記(18)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【0048】(20) R_2 がメチル基、又はエチル基である上記(19)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【0049】(21) R_6 が水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、又はメトキシ基であり、 R_7 が水素原子、又はメトキシ基である上記(20)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【0050】(22) R_6 及び R_7 が水素原子である上記(21)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【0051】(23) 1-アセチル-6-メトキシ-

4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(エトキシカルボニル)-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2, 8-ジメチル-4-[(2-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-エチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-(N-メチル-N-フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2, 3-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2, 4-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2, 5-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2, 6-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(2-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 4-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 4-ジメトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 5-ジメチル-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 5-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(4-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-1, 2,

3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-
[(3, 5-ジ(トリフルオロメチル) フェニル) アミ
ノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノ
リン、1-アセチル-4- [(4- (ベンジルオキシ)
-3, 5-ジメチルフェニル) アミノ] -2-メチル-
1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル
-4- [(4- (エトキシカルボニル) フェニル) アミ
ノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノ
リン、1-アセチル-2-メチル-4- [(4- (ト
リフルオロメチル) フェニル) アミノ] -1, 2, 3, 4-
テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-
4- [(4- (フェニルアミノ) フェニル) アミノ] -
1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル
-2-メチル-4- [(4- (フェノキシ) フェニル)
アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-
アセチル-4- [(4- (ベンジルオキシ) フェニ
ル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒ
ドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4- [4-
[(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] フ
ェニル] アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリ
ン、1-アセチル-2-メチル-4- [N-メチル-N-
(3-メチルフェニル) アミノ] -1, 2, 3, 4-
テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-
[N-メチル-N- (4-メトキシフェニル) アミ
ノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-ア
セチル-7-メトキシ-2-メチル-4- (フェニルア
ミノ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-
アセチル-8-メトキシ-4- [(2-メトキシフェニ
ル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒ
ドロキノリン、1-アセチル-4- (N-エチル-N-
フェニルアミノ) -2-メチル-1, 2, 3, 4-テト
ラヒドロキノリン、1-アセチル-4- [(2-フルオ
ロフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-
テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4- [(3, 4-
ジクロロフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2,
3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-
[(3, 5-ジクロロフェニル) アミノ] -2-メチル
-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチ
ル-4- [(3-イソプロピルフェニル) アミノ] -2-
メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-
アセチル-4- [(3-クロロ-4-メトキシフェニ
ル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒ
ドロキノリン、1-アセチル-4- [(3-クロロフェ
ニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラ
ヒドロキノリン、1-アセチル-4- [(3-シアノフ
ェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テト
ラヒドロキノリン、1-アセチル-4- [(3-フルオ
ロフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-
テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4- [(4-ア
セチルフェニル) アミノ] -2-メチル-1, 2, 3,

4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-イソプロピルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-カルボキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-シアノ-3-メチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(アセチルアミノ)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-6-クロロ-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-6-フルオロ-4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-ホルミル-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[[3-(エトキシカルボニル)フェニル]アミノ]-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(ジメチルカルバモイル)-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-(メチルカルバモイル)-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1-[(モルホリノ)カルボニル]-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1-(フェニルカルバモイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1-[(2-ピリジル)カルボニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1-[(3-ピリジル)カルボニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[(3, 5-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(メトキシカルボニル)-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、6-メトキシ-1-(メトキシカルボニル)-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4-[(2-シアノ-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、及び4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンから選ばれる上記(12)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【0052】(24) 1-アセチル-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-(エトキシカルボニル)-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2, 8-ジメチル-4-[(2-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-エチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-(N-メチル-N-フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2, 3-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2, 4-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2, 5-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2, 6-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(2-メチルフェニル)アミノ]-

1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 4-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 4-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 5-ジメチル-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 5-ジメチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[(4-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[[3, 5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(エトキシカルボニル)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-(フェニルアミノ)フェニル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[[4-(フェノキシ)フェニル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル]アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(3-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-7-メトキシ-2-メチル-4-(フェニルア

ミノ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-8-メトキシ-4-[(2-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-(N-エチル-N-フェニルアミノ)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3, 5-ジクロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-イソプロピルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-クロロ-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-アセチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-イソプロピルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-カルボキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-シアノ-3-メチルフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(アセチルアミノ)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4-[[4-(ベンジルオキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-6-クロロ-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-6-フルオロ-4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-2-メチル-4-(フェニルアミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-2-メチル-4-[N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-6-メトキシ-4-[(4-メトキシ]

フェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4- [[3- (エトキシカルボニル) フェニル] アミノ] - 2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1- (ジメチルカルバモイル) - 2-メチル-4- (フェニルアミノ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1- (メチルカルバモイル) - 4- (フェニルアミノ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1- (メチルカルバモイル) - 4- [(4-メトキシフェニル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1- (メチルカルバモイル) - 4- [N-メチル-N- (4-メトキシフェニル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1- (メチルカルバモイル) - 6-メトキシ-4- [(4-メトキシフェニル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1- (メトキシカルボニル) - 2-メチル-4- (フェニルアミノ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1- (メトキシカルボニル) - 4- [(4-メトキシフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4- (フェニルアミノ) - 1- (フェニルカルバモイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4- [(3, 5-ジメチルフェニル) アミノ] - 2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-4- [(3-メチルフェニル) アミノ] - 1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1- (メトキシカルボニル) - 2-メチル-4- [N-メチル-N- (4-メトキシフェニル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、6-メトキシ-1- (メトキシカルボニル) - 4- [(4-メトキシフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、4- [(2-シアノ-4-メトキシフェニル) アミノ] - 2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、及び4- [(4-シアノフェニル) アミノ] - 2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンから選ばれる上記 (23) 記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【0053】 (25) 1-アセチル-6-メトキシ-4- [(4-メトキシフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4- [(4-メトキシフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4- [(4-クロロフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4- [(2-シアノフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4- [(2-メトキシフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリ

ン、1-アセチル-4- [(3-メトキシフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-2-メチル-4- [N-メチル-N- (4-メトキシフェニル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-8-メトキシ-4- [(2-メトキシフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4- [(3-クロロフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4- [(3-シアノフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4- [(4-シアノフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-6-クロロ-4- [(4-クロロフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-4- [(4-メトキシフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-2-メチル-4- [N-メチル-N- (4-メトキシフェニル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-カルバモイル-6-メトキシ-4- [(4-メトキシフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1- (メチルカルバモイル) - 4- [(4-メトキシフェニル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1- (メチルカルバモイル) - 4- [N-メチル-N- (4-メトキシフェニル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、2-メチル-1- (メチルカルバモイル) - 6-メトキシ-4- [(4-メトキシフェニル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1- (メトキシカルボニル) - 4- [(4-メトキシフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1- (メトキシカルボニル) - 2-メチル-4- [N-メチル-N- (4-メトキシフェニル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、6-メトキシ-1- (メトキシカルボニル) - 4- [(4-メトキシフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、及び4- [(4-シアノフェニル) アミノ] - 2-メチル-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンから選ばれる上記 (24) 記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

【0054】 (26) 1-アセチル-4- [(4-メトキシフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1-アセチル-4- [(4-クロロフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、及び1-アセチル-4- [(2-シアノフェニル) アミノ] - 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンから選ばれる上記 (25) 記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩。

はその医薬上許容し得る塩。

【0055】(27) 上記(12)乃至(26)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【0056】ここで、本明細書において使用する各置換基の定義は次の通りである。

【0057】「炭素数1乃至4個のアルキル基」とは、直鎖であっても分枝状であってもよい炭素原子数1乃至4個のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等である。

【0058】「炭素数1乃至6個のアルキル基」とは、直鎖であっても分枝状であってもよい炭素原子数1乃至6個のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、4-メチルペンチル基、ヘキシル基等である。

【0059】「炭素数1乃至4個のアルコキシ基」とは、前述の炭素数1乃至4個のアルキル基を有するアルコキシ基を意味し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロボキシ基、イソプロボキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等である。

【0060】「炭素数2乃至5個のアルコキシカルボニル基」とは、前述の炭素数1乃至4個のアルコキシ基を有するアルコキシカルボニル基を意味し、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロボキシカルボニル基、イソプロボキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等である。

【0061】「ハロゲン原子」とは、具体的にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子等である。

【0062】「炭素数3乃至7個のシクロアルキル基」とは、炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基を意味し、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等である。

【0063】「アリール基」とは、具体的にはフェニル、ナフチル基、ビフェニル基等であり、好ましくはフェニル基である。

【0064】「アリールオキシ基」とは、前述のアリール基を有するアリールオキシ基を意味し、具体的にはフェノキシ基、ナフチルオキシ基等であり、好ましくはフェノキシ基である。

【0065】「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選

ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の複素環基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の芳香族又は非芳香族の複素環基を意味し、具体的にはオキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、トリアジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピリジニル基等の芳香族複素環基、又はピロリジニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、チアアジニル基、モルホリニル基、オキサジニル基、チアジニル基、ビピラジニル基、ビペリジニル基、ピラニル基、チオピラニル基、ジオキサニル基等の非芳香族複素環基等である。好ましくは、チアゾリル基、ピリジニル基、モルホリニル基である。

【0066】「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の複素環とベンゼン環が縮合した縮合複素環基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の芳香族又は非芳香族の複素環とベンゼン環が縮合した縮合複素環基を意味し、具体的にはベンゾフラザニル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、インダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、イソベンゾチエニル基、ベンゾトリアジニル基、キナゾリニル基、キノリニル基、ベンゾピラニル基、ベンゾジオキサニル基等である。好ましくはベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾジオキサニル基である。

【0067】「炭素数2乃至5個のアルカノイル基」とは、前述の炭素数1乃至4個のアルキル基を有するアルカノイル基を意味し、具体的にはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ヒバロイル基等である。

【0068】「炭素数2乃至5個のアルカノイルオキシ基」とは、前述の炭素数2乃至5個のアルカノイル基を有するアルカノイルオキシ基を意味し、具体的にはアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ヒバロイルオキシ基等である。

【0069】「炭素数2乃至5個のアルカノイルアミノ基」とは、前述の炭素数2乃至5個のアルカノイル基を有するアルカノイルアミノ基を意味し、具体的にはアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ヒバロイルアミノ基等である。

【0070】「アラルキルオキシ基」とは、前述の炭素

数1乃至4個のアルキル基に前述のアリール基が置換したアルキル基を有するアルキルオキシ基を意味し、具体的にはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロポキシ基等である。

【0071】「窒素原子を1乃至2個有する5乃至6員の飽和複素環を有するカルボニル基」とは、具体的にはピロリジニルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基、ピペリジニルカルボニル基等であり、好ましくはピペラジニルカルボニル基である。

【0072】置換されていてもよい炭素数1乃至4個のアルキル基における「置換されていてもよい」とは、1乃至3個の置換基で置換されていてもよいことを意味する。

【0073】置換されていてもよい炭素数1乃至6個のアルキル基における「置換されていてもよい」とは、1乃至3個の置換基で置換されていてもよいことを意味する。

【0074】置換されていてもよいアミノ基における「置換されていてもよい」とは、1乃至2個の置換基で置換されていてもよいことを意味する。

【0075】置換されていてもよいカルバモイル基における「置換されていてもよい」とは、1乃至2個の置換基で置換されていてもよいことを意味する。

【0076】置換されていてもよい飽和複素環基を有するカルボニル基における「置換されていてもよい」とは、1乃至2個の置換基で置換されていてもよいことを意味する。

【0077】置換されていてもよいアリール基における「置換されていてもよい」とは、1乃至4個の置換基で置換されていてもよいことを意味する。

【0078】置換されていてもよい複素環基における「置換されていてもよい」とは、1乃至4個の置換基で置換されていてもよいことを意味する。

【0079】置換されていてもよい縮合複素環基における「置換されていてもよい」とは、1乃至4個の置換基で置換されていてもよいことを意味する。以下、より具体的に述べるが、必ずしも下記に限定されるものではない。

【0080】 R_1 における「炭素数1乃至4個のアルコキシ基」として好ましくは、メトキシ基、エトキシ基である。

【0081】 R_1 の炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基における「炭素数1乃至4個のアルキル基」として好ましくは、メチル基、エチル基であり、特に好ましくはメチル基である。

【0082】 R_1 の炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基における「アリール基」として好ましくは、フェニル基である。

【0083】 R_1 の炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基における「炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよい」として好ましくは、炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる1乃至2個の置換基で置換されていてもよいことを意味する。

【0084】 R_1 における「炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基」として好ましくは、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、フェニルアミノ基であり、特に好ましくはアミノ基、メチルアミノ基である。

【0085】 R_1 における「アリール基」として好ましくは、フェニル基である。

【0086】 R_1 における「炭素数3乃至7個のシクロアルキル基」として好ましくは、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基であり、特に好ましくはシクロプロピル基である。

【0087】 R_1 における「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の複素環基」として好ましくは、ピリジル基、モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基であり、特に好ましくはピリジル基、モルホリニル基である。

【0088】 R_1 における「炭素数1乃至6個のアルキル基」として好ましくは、メチル基、エチル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基であり、特に好ましくはメチル基、エチル基である。

【0089】 R_1 における炭素数1乃至6個のアルキル基の置換基である「アリール基」として好ましくは、フェニル基である。

【0090】 R_1 における炭素数1乃至6個のアルキル基の置換基である「アリールオキシ基」として好ましくは、フェノキシ基である。

【0091】 R_1 の炭素数1乃至6個のアルキル基の置換基である炭素数1乃至4個のアルキル基又はアリール基で置換されていてもよいアミノ基における「炭素数1乃至4個のアルキル基」として好ましくは、メチル基、エチル基である。

【0092】 R_1 の炭素数1乃至6個のアルキル基の置換基である炭素数1乃至4個のアルキル基又はアリール基で置換されていてもよいアミノ基における「アリール基」として好ましくは、フェニル基である。

【0093】 R_1 における炭素数1乃至6個のアルキル基の置換基である「炭素数1乃至4個のアルキル基又はアリール基で置換されていてもよいアミノ基」として好ましくは、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、フェニルアミノ基であり、特に好ましくはアミノ基である。

【0094】 R_1 における炭素数1乃至6個のアルキル基の置換基である「炭素数2乃至5個のアルコキシカルボニル基」として好ましくは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基である。

【0095】 R_1 における炭素数1乃至6個のアルキル基の置換基である「炭素数1乃至4個のアルコキシ基」として好ましくは、メトキシ基、エトキシ基である。

【0096】 R_1 における炭素数1乃至6個のアルキル基の置換基である「炭素数3乃至7個のシクロアルキル基」として好ましくは、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル基であり、特に好ましくはシクロプロピル基である。

【0097】 R_1 の置換されていてもよい炭素数1乃至6個のアルキル基における「置換されていてもよい」として好ましくは、1乃至3個の置換基で置換されていてもよいことを意味し、特に好ましくは1個の置換基で置換されていてもよいことを意味する。

【0098】 R_1 の下記から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数1乃至6個のアルキル基における「置換基」として好ましくは、アリール基；アリールオキシ基；炭素数1乃至4個のアルキル基又はアリール基で置換されていてもよいアミノ基；カルボキシ基であり、具体的にはフェニル基；フェノキシ基；アミノ基；カルボキシ基である。

【0099】 R_1 の「置換されていてもよい炭素数1乃至6個のアルキル基」として好ましくは、メチル基、エチル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ベンジル基、フェノキシメチル基、アミノメチル基、2-アミノエチル基、2-カルボキシエチル基であり、特に好ましくはメチル基、エチル基である。

【0100】 R_1 として好ましいのは、水素原子、メチル基、エチル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ベンジル基、フェノキシメチル基、アミノメチル基、2-アミノエチル基、2-カルボキシエチル基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、フェニルアミノ基、ピリジル基、モルホリニル基であり、特に好ましいのは水素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、フェニルアミノ基、ピリジル基、モルホリニル基であり、より好ましいのはメチル基、エチル基、メトキシ基、メチルアミノ基である。

【0101】 R_2 における「炭素数1乃至4個のアルキル基」として好ましいのは、メチル基、エチル基である。

【0102】 R_2 における「アリール基」として好ましいのは、フェニル基である。

【0103】 R_2 として好ましいのは、メチル基、エチル基であり、特に好ましいのはメチル基である。

【0104】 R_3 の置換されていてもよいアリール基における「アリール基」として好ましくは、フェニル基で

ある。

【0105】 R_3 の置換されていてもよいアリール基における「置換されていてもよい」として好ましくは、1乃至4個の置換基で置換されていてもよいことを意味し、特に好ましくは1乃至3個の置換基で置換されていてもよいことを意味し、より好ましくは1個の置換基で置換されていてもよいことを意味する。

【0106】 R_3 の置換されていてもよいアリール基における置換基として好ましくは、ハロゲン原子；ハロゲン原子、水酸基及び炭素数2乃至5個のアルカノイルオキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数1乃至4個のアルキル基；炭素数1乃至4個のアルコキシ基；アラルキルオキシ基；シアノ基；ニトロ基；カルボキシ基；炭素数2乃至5個のアルコキシカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイル基；窒素原子を1乃至2個有する5乃至6員の炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよい飽和複素環を有するカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイルアミノ基；炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；水酸基；炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；アリールオキシ基であり、特に好ましくはハロゲン原子；ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1乃至4個のアルキル基；炭素数1乃至4個のアルコキシ基；アラルキルオキシ基；シアノ基；ニトロ基；カルボキシ基；炭素数2乃至5個のアルコキシカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイル基；窒素原子を1乃至2個有する5乃至6員の炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよい飽和複素環を有するカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイルアミノ基；アリール基で置換されていてもよいアミノ基；アリールオキシ基である。具体的には、フッ素原子、塩素原子、メチル基、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、ベンジルオキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、エトキシカルボニル基、アセチル基、4-ビペラジニルカルボニル基、アセチルアミノ基、フェニルアミノ基、フェノキシ基である。より好ましくはハロゲン原子；炭素数1乃至4個のアルコキシ基；シアノ基であり、具体的には塩素原子、メトキシ基、シアノ基である。

【0107】 R_3 における「置換されていてもよいアリール基」として好ましくは、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-(ベンジルオキシ)フェニル基、3-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェ

ニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、4-ニトロフェニル基、3-カルボキシフェニル基、3-(エトキシカルボニル)フェニル基、4-(エトキシカルボニル)フェニル基、4-アセチルフェニル基、4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル基、4-(アセチルアミノ)フェニル基、4-(フェニルアミノ)フェニル基、4-(フェノキシ)フェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2, 3-ジメチルフェニル基、2, 4-ジメチルフェニル基、2, 5-ジメチルフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、3, 5-ジメチルフェニル基、2, 6-ジメチルフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル基、4-シアノ-3-メチルフェニル基、2-シアノ-4-メトキシフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、3, 5-ジメチル-4-メトキシフェニル基、4-(ベンジルオキシ)-3, 5-ジメチルフェニル基であり、特に好ましくは4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-シアノフェニル基である。

【0108】 R_3 の窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の置換されていてもよい複素環基における「複素環基」として好ましいのは、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基であり、特に好ましくはチアゾリル基、ピリジル基である。

【0109】 R_3 の窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の置換されていてもよい複素環基における「置換されていてもよい」として好ましいのは、1乃至4個の置換基で置換されていてもよいことを意味し、特に好ましくは1乃至2個の置換基で置換されていてもよいことを意味する。

【0110】 R_3 の窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の置換されていてもよい複素環基における置換基として好ましくは、ハロゲン原子；ハロゲン原子、水酸基及び炭素数2乃至5個のアルカノイルオキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数1乃至4個のアルキル基；炭素数1乃至4個のアルコキシ基；アラルキルオキシ基；シアノ基；ニトロ基；カルボキシ基；炭素数2乃至5個のアルコキシカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイル基；窒素原子を1乃至2個有する5乃至6員の炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよい飽和複素環を有するカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイルアミノ基；炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；水酸基；アリール基；炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；アリールオキシ基であり、特に好ましくは水酸基及

び炭素数2乃至5個のアルカノイルオキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数1乃至4個のアルキル基；シアノ基；ニトロ基；カルボキシ基；炭素数2乃至5個のアルカノイル基；アリール基；カルバモイル基である。具体的には、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、ヒドロキシメチル基、アセチルオキシメチル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アセチル基、フェニル基、カルバモイル基である。

【0111】 R_3 における「置換されていてもよい複素環基」として好ましくは、4-メチルチアゾリル基、4-エチルチアゾリル基、4-tert-ブチルチアゾリル基、4-(ヒドロキシメチル)チアゾリル基、4-(アセチルオキシメチル)チアゾリル基、4, 5-ジメチルチアゾリル基、4-シアノチアゾリル基、5-ニトロチアゾリル基、4-カルボキシチアゾリル基、5-アセチル-4-メチルチアゾリル基、4-フェニルチアゾリル基、4-カルバモイルチアゾリル基である。

【0112】 R_3 の窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の複素環とベンゼン環が縮合した置換されていてもよい縮合複素環基における「縮合複素環基」として好ましくは、ベンゾジオキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基である。

【0113】 R_3 の窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の複素環とベンゼン環が縮合した置換されていてもよい縮合複素環基における「置換されていてもよい」として好ましくは、1乃至4個の置換基で置換されていてもよいことを意味し、特に好ましくは1乃至2個の置換基で置換されていてもよいことを意味し、より好ましくは無置換を意味する。

【0114】 R_3 の窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個有する5乃至6員の複素環とベンゼン環が縮合した置換されていてもよい縮合複素環基における置換基として好ましくは、ハロゲン原子；ハロゲン原子、水酸基及び炭素数2乃至5個のアルカノイルオキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数1乃至4個のアルキル基；炭素数1乃至4個のアルコキシ基；アラルキルオキシ基；シアノ基；ニトロ基；カルボキシ基；炭素数2乃至5個のアルコキシカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイル基；窒素原子を1乃至2個有する5乃至6員の炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよい飽和複素環を有するカルボニル基；炭素数2乃至5個のアルカノイルアミノ基；炭素数1乃至4個のアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；水酸基；アリール基；炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；アリールオキシ基である。

【0115】 R_3 における「置換されていてもよい縮合

複素環基」として好ましくは、ベンゾジオキソリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基である。

【0116】 R_3 として特に好ましいのは、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-シアノフェニル基である。

【0117】 R_4 における「炭素数1乃至4個のアルキル基」として好ましいのは、メチル基、エチル基である。

【0118】 R_4 として好ましいのは水素原子、メチル基であり、特に好ましいのは水素原子である。

【0119】 R_5 における「炭素数1乃至4個のアルキル基」として好ましいのは、メチル基である。

【0120】 R_5 における「炭素数1乃至4個のアルコキシ基」として好ましいのは、メトキシ基である。

【0121】 R_5 として特に好ましいのは水素原子である。

【0122】 R_6 における「ハロゲン原子」として好ましいのは、フッ素原子、塩素原子である。

【0123】 R_6 における「炭素数1乃至4個のアルキル基」として好ましいのは、メチル基である。

【0124】 R_6 における「炭素数1乃至4個のアルコキシ基」として好ましいのは、メトキシ基である。

【0125】 R_6 として好ましいのは、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、メトキシ基であり、特に好ましいのは水素原子である。

【0126】 R_7 における「ハロゲン原子」として好ましいのは、フッ素原子、塩素原子である。

【0127】 R_7 における「炭素数1乃至4個のアルキル基」として好ましいのは、メチル基である。

【0128】 R_7 における「炭素数1乃至4個のアルコキシ基」として好ましいのは、メトキシ基である。

【0129】 R_7 として好ましいのは、水素原子、メトキシ基であり、特に好ましいのは水素原子である。

【0130】 R_8 における「炭素数1乃至4個のアルキル基」として好ましいのは、メチル基である。

【0131】 R_8 における「炭素数1乃至4個のアルコキシ基」として好ましいのは、メトキシ基である。

【0132】 R_8 として好ましいのは、水素原子である。

【0133】「プロドラッグ化合物」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、加水分解や加溶媒分解によって又は生理条件下で分解することによって薬学的に活性を示す本発明化合物の誘導体である。

【0134】「医薬上許容し得る塩」とは、前述の一般式〔I〕で示される化合物と無毒性の塩を形成するものであれば如何なるものであってもよいが、例えば塩酸塩；臭化水素酸塩；ヨウ化水素酸塩；硫酸塩；硝酸塩；リン酸塩；炭酸塩；炭酸水素塩；過塩素酸塩等の無機酸塩、ギ酸塩；酢酸塩；トリフルオロ酢酸塩；プロピオン酸塩；シュウ酸塩；グリコール酸塩；コハク酸塩；乳酸

塩；マレイン酸塩；ヒドロキシマレイン酸塩；メチルマレイン酸塩；フマル酸塩；アジピン酸塩；酒石酸塩；リンゴ酸塩；クエン酸塩；安息香酸塩；ケイ皮酸塩；アスコルビン酸塩；サリチル酸塩；2-アセトキシ安息香酸塩；ニコチン酸塩；イソニコチン酸塩等の有機酸塩、メタンスルホン酸塩；エタンスルホン酸塩；イセチオン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩；p-トルエンスルホン酸塩；ナフタレンスルホン酸塩等のスルホン酸塩、アスパラギン酸塩；グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸塩、ナトリウム塩；カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩；カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩；トリエチルアミン塩；ピリジン塩；ピコリン塩；ジシクロヘキシルアミン塩；N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩、リジン塩；アルギニン塩等のアミノ酸塩等を挙げることができる。また、場合によっては水和物、又はアルコール等との溶媒和物であってもよい。

【0135】更により具体的に述べるならば、前述の一般式〔I〕における R_1 及び R_2 としてはメチル基が、 R_3 としては4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-シアノフェニル基が、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 としては水素原子が最も好ましい。

【0136】本発明化合物は、アポリポ蛋白A-I産生促進作用を有し、積極的にコレステロール逆転送系を促進させる今までにない新しいタイプの高脂血症若しくは動脈硬化性疾患の予防又は治療薬として期待される。

【0137】前述の一般式〔I〕で示される本発明化合物、そのプロドラッグ化合物、又はその医薬上許容し得る塩を医薬製剤として用いる場合には、通常、それ自体公知の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘潤剤、矯味剤、溶解補助剤、その他の添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコールのようなアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテートゼラチン、ラクトース、デンプン等のような炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態により経口又は非経口的に投与することができる。又本発明化合物は、人用医薬としての使用は勿論、動物用医薬としても使用可能である。

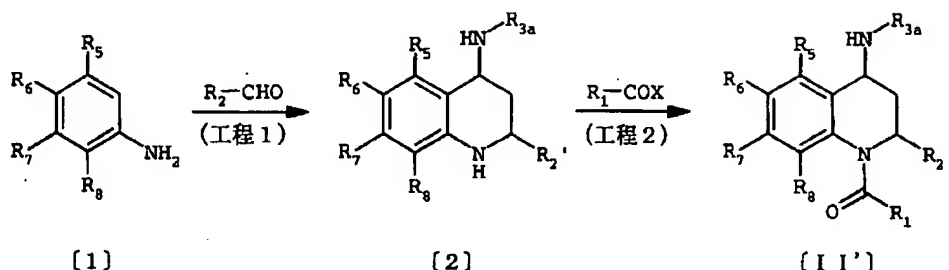
【0138】投与量は、疾患の種類及び程度、投与する化合物並びに投与経路、患者の年齢、性別、体重等により変わり得るが、経口投与の場合、通常、成人1日当たり前述の一般式〔I〕で表される化合物を1~1000mg、特に50mg~800mgを投与するのが好ましい。

【0139】次に、前述の一般式〔I〕で表される本発

明化合物の製造方法について具体的に述べるが、本発明化合物の製造方法は、これらに限定されるものではないことは勿論である。

【0140】

【化5】



〔1〕

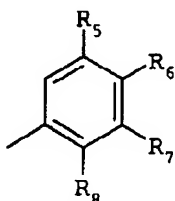
〔2〕

〔II'〕

【0141】なお、上記式中の R_2' はメチル基であり、Xはハロゲン原子又は $R_1-CO-O-$ であり、 R_1 、 R_{3a} 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は前述の通りである。この製造工程は、前述の一般式〔II〕の R_2 がメチル基であり、 R_4 が水素原子であり、及び R_{3a} が

【0142】

【化6】



【0143】で表されるような基である場合に特に有効である。

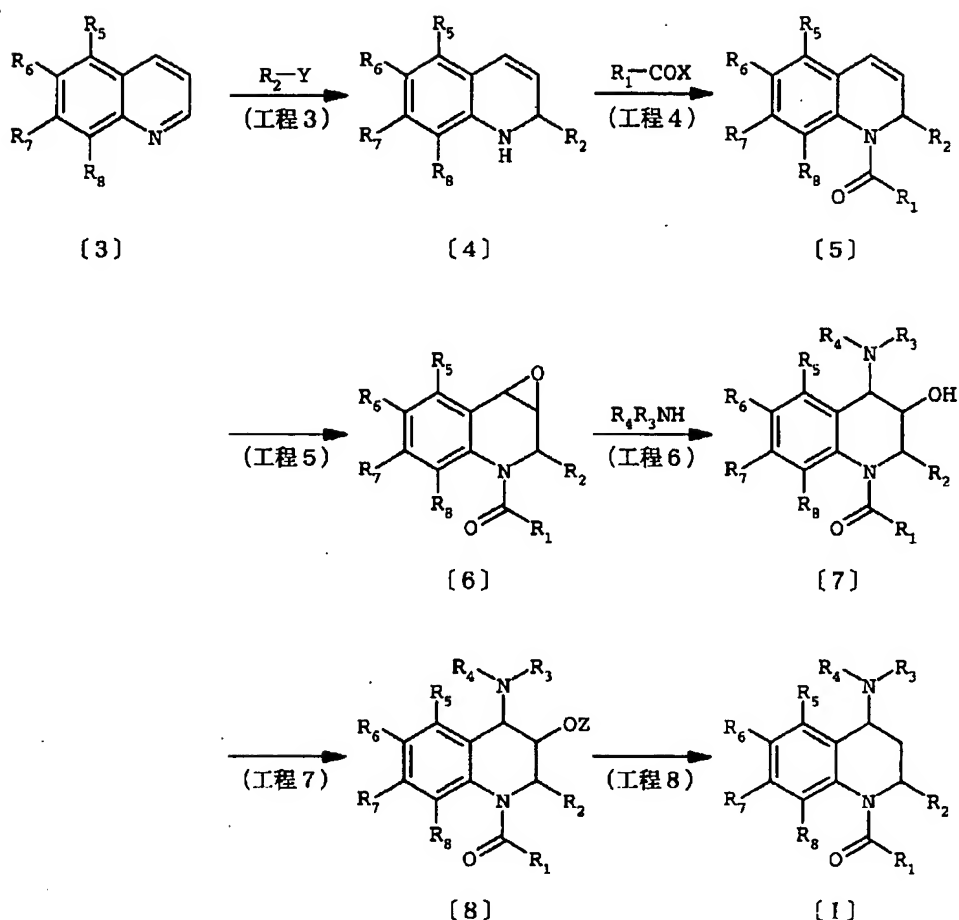
(工程1) 化合物〔2〕は、化合物〔1〕と化合物 R_2-CHO とをエタノール、メタノール、イソプロピルアルコール、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶

媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。なお、本工程で得られる化合物はシス体及びトランス体の混合物であり、その分離精製は本工程後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等を用いる通常の方法で行うことができる。

【0144】(工程2) 化合物〔II'〕は、化合物〔2〕と化合物 R_1-COX とをピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、ピコリン等の塩基存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、ヘキサン、メチル-tert-ブチルエーテル、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒、水若しくはこれらの混合溶媒中又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。また、本発明化合物は下記の方法によっても合成することができる。

【0145】

【化7】



【0146】なお、上記式中のYはLi又はMgX₁（ここで、X₁はハロゲン原子である）であり、Zはチオベンゾイル基、フェノキシチオカルボニル基、メチルチオチオカルボニル基、1-イミダゾリルチオカルボニル基であり、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈及びXは前述の通りである。

（工程3）化合物〔4〕は、化合物〔3〕と化合物R₂-Yとをエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メチル-tert-ブチルエーテル等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0147】（工程4）化合物〔5〕は、化合物〔4〕と化合物R₁-COXとをピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、ピコリン等の塩基存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、ヘキサン、酢酸エチル、メチル-tert-ブチルエーテル、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒、水若しくはこれらの混合溶媒中又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0148】（工程5）化合物〔6〕は、化合物〔5〕

をm-クロロ過安息香酸、次亜塩素酸ナトリウム、tert-ブチルヒドロペルオキシド、過酸化水素水等のエポキシ化剤存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノール等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0149】（工程6）化合物〔7〕は、化合物〔6〕と化合物R₄R₃NHとを塩化サマリウム、塩化コバルト、トリフルオロメタンスルホン酸リチウム、過塩素酸リチウム、過塩素酸マグネシウム等のルイス酸存在下、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、メチル-tert-ブチルエーテル、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0150】（工程7）化合物〔8〕は、化合物〔7〕とチオベンゾイルクロライド、フェノキシチオカルボニルクロライド、チオカルボニルビスイミダゾール、（チオベンゾイルチオ）酢酸等とをp-ジメチルアミノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、水素化ナトリウム等の塩基存在下、ジクロロメタン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、テトラヒ

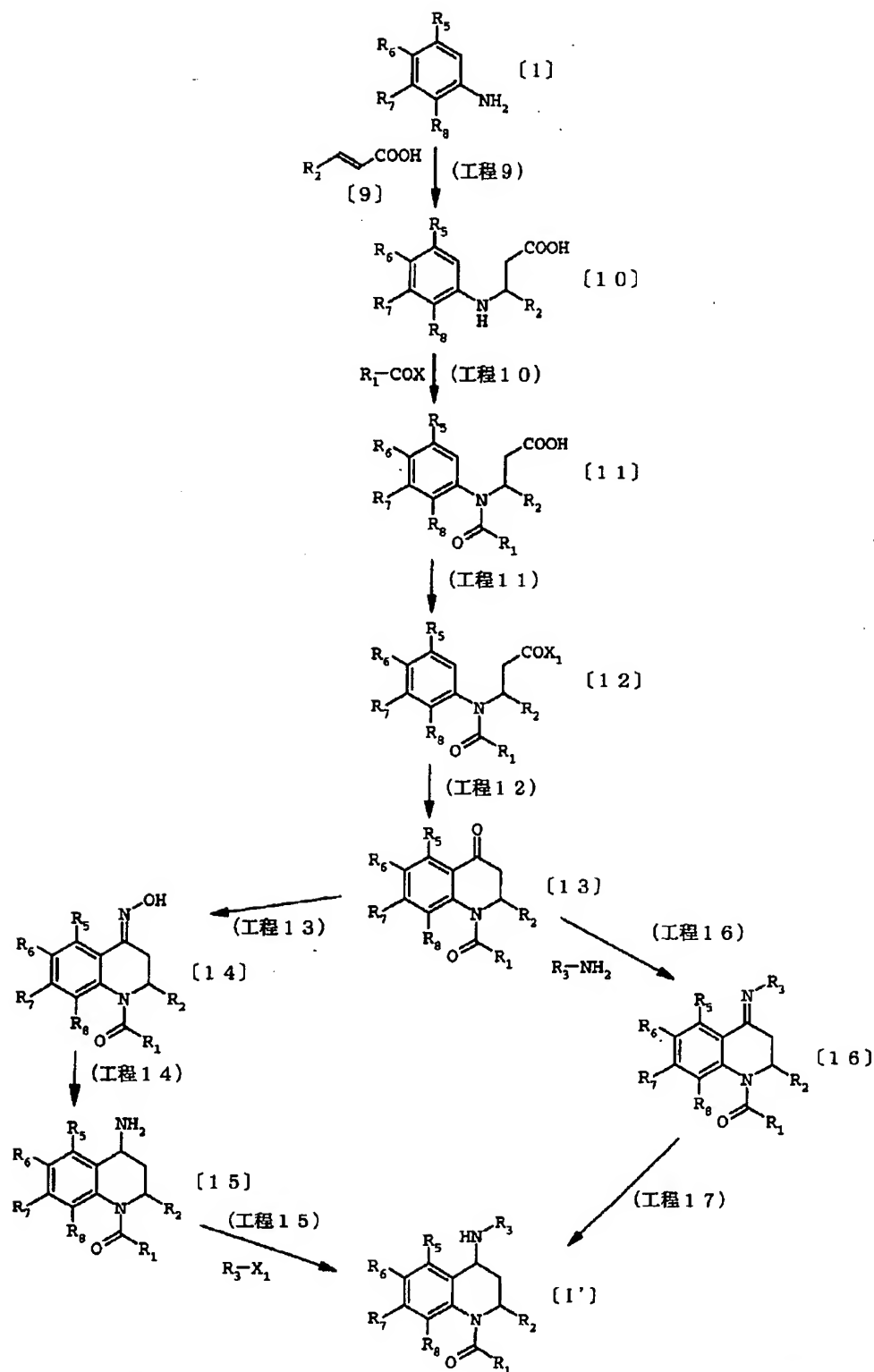
ドロフラン、トルエン、メチル-tert-ブチルエーテル、酢酸エチル等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させるか、化合物〔7〕とヨウ化メチル等を水素化ナトリウム、イミダゾール等の塩基存在下、二硫化炭素等にて、テトラヒドロフラン、メチル-tert-ブチルエーテル、ジメチルホルムアミド、トルエン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0151】(工程8)化合物〔I〕は、化合物〔8〕

を水素化トリ-n-ブチルスズ、トリエチルシラン、ヨウ化サマリウム等の還元剤にて、必要に応じ2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)、過酸化ジ-tert-ブチル等のラジカル開始剤存在下、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。更に、本発明化合物は下記の方法によっても合成することができる。

【0152】

【化8】



【0153】なお、上記式中の $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, X$ 及び X_1 は前述の通りである。この製造工程は、前述の一般式〔I〕の R_4 が水素原子である場合に特に有効である。

(工程9) 化合物〔10〕は、化合物〔1〕と化合物

〔9〕とをトルエン、ベンゼン、酢酸エチル、メチルイソブチルケトン、メチル-*tert*-ブチルエーテル等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、加温下で反応させる事により合成することができる。

【0154】(工程10) 化合物〔11〕は、化合物

〔10〕と化合物 R_1-COX とをビリジン、トリエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、*N*-メチルピペリジン、ピコリン等の塩基存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、ヘキサン、酢酸エチル、メチル-*tert*-ブチルエーテル、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒、水若しくはこれらの混合溶媒中又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0155】(工程11) 化合物〔12〕は、化合物〔11〕を塩化オキサリル、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン等の酸ハライド化剤存在下、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、トルエン、ビリジン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0156】(工程12) 化合物〔13〕は、化合物〔12〕を塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、塩化亜鉛、塩化スズ、塩化鉄、塩化チタン等のルイス酸存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、ニトロベンゼン、クロロベンゼン、トルエン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。なお、工程11と工程12は、1つの工程として行ってもよく、即ち、化合物〔11〕に対して工程11を行った後、そのまま工程12を行い、化合物〔12〕を分離精製することなく化合物〔13〕を合成することもできる。

【0157】(工程13) 化合物〔14〕は、化合物〔13〕とヒドロキシルアミンの塩酸塩又は硫酸塩等とを酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、イソプロピルアルコール、メチル-*tert*-ブチルエーテル、ジメチルホルムアミド、トルエン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、加温下で反応させることにより合成することができる。

【0158】(工程14) 化合物〔15〕は、化合物〔14〕をメタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸、酢酸エチル等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等の金属触媒存在下、水素ガスにて接触還元するか、又は水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、ボラン、水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、ナトリウム-アルコール等の還元剤を用いて還元することにより合成することができる。

【0159】(工程15) 化合物〔1'〕は、化合物

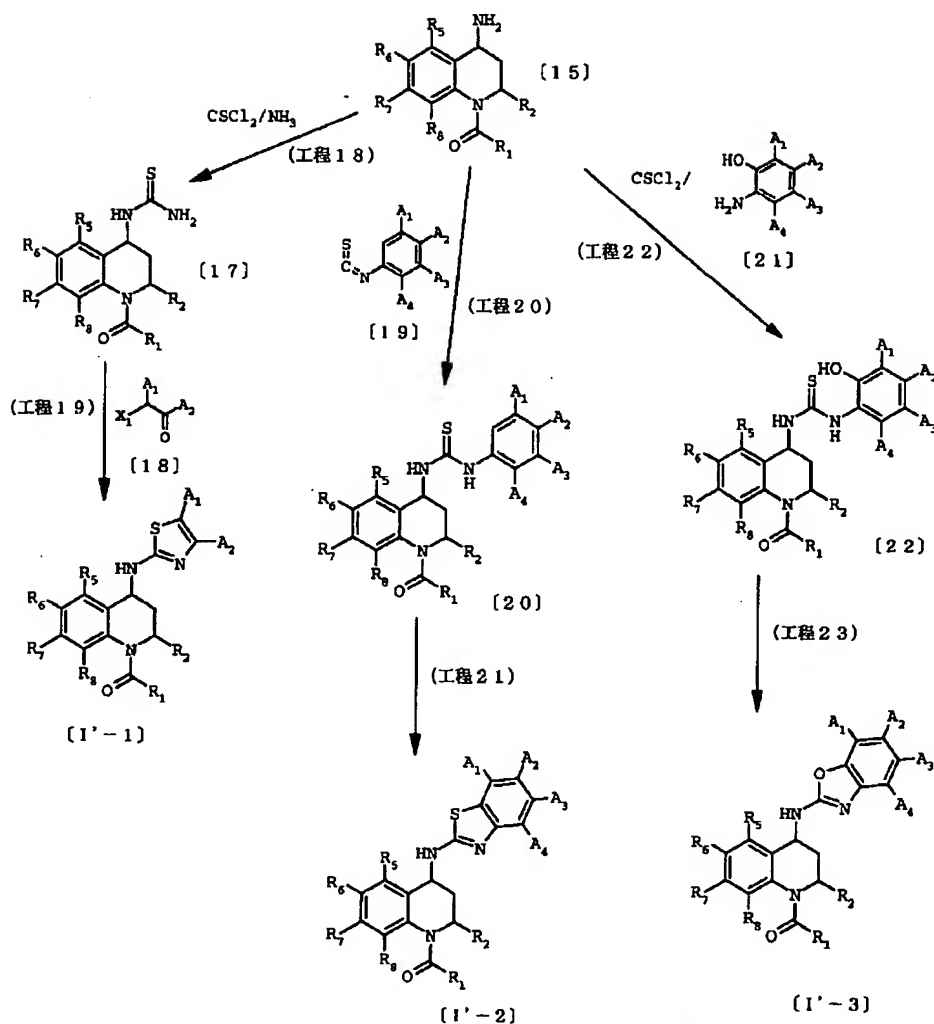
〔15〕と化合物 R_3-X_1 とをナトリウム *tert*-ブトキシド、ビリジン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、リチウム ビス(トリメチルシリル)アミド、1, 8-ジアザビシクロ〔5, 4, 0〕ウンデセ-7-エン等の塩基存在下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、酢酸パラジウム、ビス(1, 5-シクロオクタジエン)ニッケル、塩かパラジウム等の触媒及び $(R) - (+) - 2, 2' -$ ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、 $(S) - (-) - 2, 2' -$ ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、 $(\pm) - 2, 2' -$ ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、トリス(*o*-トリル)ホスフィン、1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、トリス(1-ナフチル)ホスフィン、トリス(*o*-メトキシフェニル)ホスフィン、トリフェニルホスフィン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、*o*-(*tert*-ブチルホスフィノ)ビフェニル等のリガンドにて、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。なお、化合物〔1'〕は化合物〔13〕から化合物〔16〕を経て合成することもできる。

【0160】(工程16) 化合物〔16〕は、化合物〔13〕と化合物 R_3-NH_2 とを四塩化チタン、*p*-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の酸存在下、トルエン、ジクロロメタン、ベンゼン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0161】(工程17) 化合物〔1'〕は、化合物〔16〕をメタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸、酢酸エチル等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等の金属触媒存在下、水素ガスにて接触還元するか、又は水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、ボラン、水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、ナトリウム-アルコール等の還元剤を用いて還元することにより合成することができる。一方、前述の一般式〔I〕の R_3 がチアゾリル基等の複素環基及びベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基等の縮合複素環基である場合、下記の方法によっても合成することができる。

【0162】

【化9】



【0163】なお、上記式中の A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 は同一又は異なってもよい置換基であり、例えば、前述の請求項2に記載される置換基等であり、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び X_1 は前述の通りである。この製造工程は、前述の一般式〔I〕の R_4 が水素原子である場合に特に有効である。

(工程18) 化合物〔17〕は、化合物〔15〕とチオホスゲンとを炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させ、次いでアンモニアを加えることにより合成することができる。

【0164】(工程19) 化合物〔I'-1〕は、化合物〔17〕と化合物〔18〕とを炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、アンモニア、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下又は非存在下、エタノール、アセトン、ジオキサン、ジ

クロロメタン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、メタノール、トルエン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0165】(工程20) 化合物〔20〕は、化合物〔15〕と化合物〔19〕とをトリエチルアミン、水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、ピリジン、炭酸ナトリウム、ナトリウムエトキシド等の塩基存在下、メタノール、エタノール、アセトン、トルエン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等の有機溶媒、水若しくはこれらの混合溶媒中又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0166】(工程21) 化合物〔I'-2〕は、化合物〔20〕を塩化チオニル、五塩化リン、オキシ塩化リン、臭素、*N*-ブロモスクシンイミド、塩化スルフリル等のハロゲン化剤存在下、酢酸、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロベンゼン等の有機溶媒若しくはこれらの混合溶媒中又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0167】(工程22)化合物〔22〕は、化合物〔15〕とチオホスゲンとをトリエチルアミン、ヒリジン、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させ、次いで化合物〔21〕を加えることにより合成することができる。

【0168】(工程23)化合物〔I' - 3〕は、化合物〔22〕を超酸化カリウム、超酸化ナトリウム、超酸化ニッケル、過酸化水素水、m-クロロ過安息香酸等の酸化剤存在下、アセトニトリル、トルエン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0169】なお、これら上記工程2、8、15、17、19、21又は23により得られた前述の一般式〔I〕で表される化合物の塩付加化合物等は、必要に応じてその化合物を合成した後、常法により合成することができる。例えば、塩酸塩の場合には次のようにして合成することができる。即ち、前述の一般式〔I〕で表される化合物を塩酸、塩化水素-エーテル、塩化水素-酢酸エチル、塩化水素-ジオキサン等の存在下、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、エタノール、メタノール、アセトン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ヘキサン等の有機溶媒、水若しくはこれらの混合溶媒中又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0170】このようにして得られた前述の一般式〔I〕で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶又はクロマトグラフィー等により、単離精製することができる。

【0171】本発明の化合物には、不斉炭素に基づく立体異性体が1個以上含まれ、そのような異性体及びそれらの混合物、かつ光学異性体はすべてこの発明の範囲内に包含される。また、水和物、薬学的に許容される有機溶媒との溶媒和物も本発明に含まれる。

【発明の実施の形態】

【0172】次に実施例及び試験例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではない。

【実施例】

【0173】実施例1

シス-1-アセチル-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンの製造方法(化合物〔I〕: $R_1 = R_2 = \text{メチル}$, $R_3 = 4\text{-メトキシフェニル}$, $R_4 = R_5 = R_7 = R_8 = \text{水素原子}$, $R_6 = \text{メトキシ}$)

工程1) シス-2-メチル-6-メトキシ-4-

[(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(化合物〔2〕)

4-メトキシアニリン(2.46g)のエタノール(40ml)及び水(27ml)混合溶液に、4℃で攪拌しながらアセトアルデヒド(1.2ml)を加え、そのまま4℃で一晩攪拌した。攪拌後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製することにより表題化合物(0.54g、収率18%)を得た。

【0174】工程2) シス-1-アセチル-6-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(化合物〔I〕)

上記工程1)で得られた化合物(298mg)及びトリエチルアミン(140μl)のクロロホルム(3ml)溶液を、氷冷下、攪拌し、塩化アセチル(71μl)を滴下した後、氷冷下から室温に戻しながら一晩攪拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=2:3)で精製することにより淡黄色アモルファスの表題化合物(88mg、収率26%)を得た。

【0175】実施例2

シス-1-アセチル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンの製造方法(化合物〔I〕: $R_1 = R_2 = \text{メチル}$, $R_3 = 4\text{-メトキシフェニル}$, $R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = \text{水素原子}$)

工程3) 2-メチル-1, 2-ジヒドロキノリン(化合物〔4〕)

キノリン(10.0g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、氷冷攪拌下、1.4Mメチルリチウムのエーテル溶液(57ml)を滴下した。氷冷下、1時間攪拌した後、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮することにより淡黄色油状物の粗生成物である表題化合物(11.9g)を得た。

【0176】工程4) 1-アセチル-2-メチル-1, 2-ジヒドロキノリン(化合物〔5〕)

上記工程3)で得られた粗生成物(11.9g)のクロロホルム(100ml)溶液に、トリエチルアミン(12.9ml)を加えた後、氷冷攪拌下、塩化アセチル(6.05ml)を滴下した。氷冷下、1時間攪拌した後、反応液を水中に注ぎ、分液した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮すること

により黄色油状物の粗生成物である表題化合物(14.8g)を得た。

【0177】工程5) 3-アセチル-2-メチル-1a, 2, 3, 7b-テトラヒドロオキシレノ[c]キノリン(化合物〔6〕)

上記工程4)で得られた粗生成物(14.8g)のジクロロメタン(200ml)溶液に、氷冷撹拌下、70% m-クロロ過安息香酸(22.9g)を加えた。室温下、2時間撹拌した後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、分液した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化することにより無色結晶の表題化合物(11.3g、工程3)からの収率72%)を得た。

【0178】工程6) 1-アセチル-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(化合物〔7〕)

上記工程5)で得られた化合物(3.00g)、4-メトキシアニリン(3.65g)及び塩化サマリウム・六水和物(540mg)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を、室温で24時間撹拌した。撹拌後、反応液を濃縮し、酢酸エチルを加えて、更に室温で撹拌した。析出した不溶物を濾去し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル：ヘキサン=2:1)で精製することにより淡黄色アモルファスの表題化合物(4.71g、収率98%)を得た。

【0179】工程7) 1-アセチル-2-メチル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-(チオベンゾイルオキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(化合物〔8〕)

上記工程6)で得られた化合物(4.70g)及びp-ジメチルアミノピリジンのジクロロメタン(50ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、室温で撹拌しながら塩化チオベンゾイル(2.96ml)を滴下し、室温中で11時間撹拌した。撹拌後、p-ジメチルアミノピリジン(1.52g)及び塩化チオベンゾイル(1.48ml)を更に加え、室温中、6時間撹拌した。反応液を水中に注ぎ、分液した後、有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル：ヘキサン=2:3)で精製することにより黄色アモルファスの表題化合物(4.50g、収率70%)を得た。

【0180】工程8) シス-1-アセチル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(化合物

〔I〕)

上記工程7)で得られた化合物(4.49g)のトルエン(45ml)溶液に、水素化トリ-n-ブチルスズ(4.06ml)及び2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(498mg)を加え、110℃にて15分間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル：ヘキサン=2:1)で精製することにより淡黄色アモルファスの表題化合物(1.97g、収率63%)を得た。

【0181】実施例3

シス-1-アセチル-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンの製造方法(化合物〔I〕)： $R_1=R_2$ =メチル、 $R_3=4$ -クロロフェニル、 $R_4=R_5=R_6=R_7=R_8$ =水素原子)

上記実施例2の工程6)における4-メトキシアニリンの代わりに4-クロロアニリンを用い、上記実施例2と同様の方法により無色アモルファスの表題化合物を得た。

【0182】実施例4

シス-1-アセチル-4-[(2-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンの製造方法(化合物〔I〕)： $R_1=R_2$ =メチル、 $R_3=2$ -シアノフェニル、 $R_4=R_5=R_6=R_7=R_8$ =水素原子)

工程9) 3-(フェニルアミノ)酪酸(化合物〔10〕)

アニリン(106ml)のトルエン溶液に、クロトン酸(100g)を加え、12時間加熱還流した後、トルエンを減圧留去した。得られた残渣にエタノール(500ml)を加え、0℃に冷却した後、メカニカルスターラーで撹拌しながらベンジリアミン(127ml)をゆっくりと滴下し、室温に戻した。晶析物をグラスフィルターで濾過し、エタノール-ヘキサン(1:1)混合液で洗浄した後、乾燥し表題化合物のベンジリアミン塩(203g)を得た。次いで、このベンジリアミン塩(90g)を1N水酸化ナトリウム水溶液(630ml)に溶解し、クロロホルムで3回洗浄した。洗浄後、4N塩酸を用いて、水層のpHを4.5とし、塩化ナトリウム(80g)を加え、溶解するまで撹拌した。撹拌後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより表題化合物(60.0g、収率65%)を得た。

【0183】工程10) 3-(N-アセチル-N-フェニルアミノ)酪酸(化合物〔11〕)

上記工程9)で得られた化合物(30.0g)のクロロホルム(150ml)溶液に、氷冷下、ピリジン(30.0ml)、塩化アセチル(14.0ml)を順次ゆっくりと滴下し、氷冷下で1時間、室温中で1時間撹拌

した。反応液にクロロホルム及び水を加え、分液した後、水層を更にクロロホルムで抽出し、先の有機層と合わせ、水、1N塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより粗生成物の表題化合物(42.3g)を得た。

【0184】工程11)乃至工程12) 1-アセチル-2-メチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(化合物〔13〕)

上記工程10)で得られた化合物(42.3g)のジクロロメタン(300ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、氷冷中で塩化オキサリル(19.0ml)をゆっくり滴下し、氷冷中で30分間、室温中で30分間攪拌した。再び氷冷し、塩化アルミニウム(67.0g)を5回に分割して加え、氷冷中で1時間、室温中で13時間攪拌した。この反応液に、氷冷下、水、水、酢酸エチルをゆっくり加え、分液した後、水層を更に酢酸エチルで抽出し、先の有機層と合わせ、水、1N塩酸、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した後、イソプロピルアルコールから再結晶した。得られた残渣をイソプロピルアルコールで洗浄した後、乾燥することにより表題化合物(17.7g、収率52%)を得た。

【0185】工程13) 1-アセチル-4-(ヒドロキシイミノ)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(化合物〔14〕)

上記工程12)で得られた化合物(25.0g)の70%エタノール(250ml)溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(8.90g)、酢酸ナトリウム(10.5g)を加え、3時間加熱還流した。放冷後、エタノールを減圧留去し、水(150ml)を加え、30分間攪拌した。晶析物を濾過し、水及びヘキサンで洗浄した後、乾燥することにより表題化合物(25.0g、収率93%)を得た。

【0186】工程14) シス-1-アセチル-4-アミノ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(化合物〔15〕)

上記工程13)で得られた化合物(25.0g)の酢酸-エタノール(1:1,500ml)溶液に、10%パラジウム炭素(2.5g)を加え、水素雰囲気下(3kgf/cm²)、18時間攪拌した。セライトを用いて触媒を濾去した後、エタノールで洗浄し、濾液と合わせ、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノールから再結晶することにより表題化合物(23.2g、収率77%)を得た。

【0187】工程15) シス-1-アセチル-4-[(2-シアノフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(化合物〔I〕) アルゴン気流下、上記工程14)で得られた化合物(1.32g)のトルエン(25ml)懸濁液に、ナトリウム tert-ブトキシド(1.30g)を加え、

室温中、20分間攪拌した。次いで、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(82.4mg)、(R)-(+) -2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(311mg)及び2-プロモベンゾニトリル(1.09g)を加え、80℃で15時間攪拌した。室温に戻し、酢酸エチル、セライトを加え、30分間攪拌した後、不溶物を濾去し、酢酸エチルで洗浄した。この濾液と洗浄液を合わせ、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル:クロロホルム=0:100~2:98~5:95~10:90)で精製した。濃縮した残渣をエーテル、ヘキサンにて結晶化し、エーテル中でスラリー洗浄した。晶析物を濾取し、エーテルで洗浄した後、乾燥することにより無色結晶の表題化合物(1.02g、収率67%)を得た。

【0188】実施例5

シス-1-アセチル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン・塩酸塩の製造方法(化合物〔I〕): R₁=R₂=メチル、R₃=4-メトキシフェニル、R₄=R₅=R₆=R₇=R₈=水素原子)

工程16) 1-アセチル-2-メチル-4-[(4-メトキシフェニル)イミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(化合物〔16〕)

前述の実施例4の工程12)で得られた化合物(2.03g)及び4-メトキシアニリン(3.70g)のトルエン(40ml)溶液に、氷冷攪拌下、四塩化チタン(1.0Mジクロロメタン溶液)(5.5ml)を滴下し、室温中、1時間攪拌後、3時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、不溶物を濾去し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製することにより表題化合物(2.60g、収率84%)を得た。

【0189】工程17) シス-1-アセチル-4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン・塩酸塩(化合物〔I〕)

上記工程16)で得られた化合物(2.40g)の酢酸及びエタノール(1:1,24ml)混合溶液に、10%パラジウム炭素(240mg)を加え、水素雰囲気下(3kgf/cm²)、室温中で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、エタノールで洗浄した後、濾液を濃縮した。得られた残渣に水及び5%重曹水を加えてpH9とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム:酢酸エチル=4:1)で精製した。次いで、この精製物の酢酸エチル(20ml)溶液に、攪拌下、4N塩酸-酢酸エチル(1.8ml)を滴

下し、析出物を濾取した後、エーテル及び酢酸エチルで洗浄し、乾燥した。得られた残渣をエタノール-エーテルから再結晶化することにより無色結晶の表題化合物(1.61g、収率60%)を得た。

【0190】実施例6

シス-1-アセチル-2-メチル-4-[(4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン・塩酸塩の製造方法(化合物〔I〕: $R_1=R_2$ =メチル、 R_3 =4-メチルチアゾール-2-イル、 $R_4=R_5=R_6=R_7=R_8$ =水素原子)
工程18)シス-1-アセチル-2-メチル-4-チオウレイド-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(化合物〔17〕)

炭酸水ナトリウム(2.54g)の水(20ml)及び酢酸エチル(20ml)混合溶液に、氷冷撹拌下、チオホスゲン(635 μ l)及び前述の実施例4の工程14)で得られた化合物(2.00g)を順次加え、1時間撹拌した後、28%アンモニア水(9.2ml)を加え、室温中で終夜撹拌した。反応液を分液し、有機層を10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥後、濃縮することにより淡黄色油状物の粗生成物である表題化合物(1.84g)を得た。

【0191】工程19)シス-1-アセチル-2-メチル-4-[(4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン・塩酸塩(化合物〔I〕)

上記工程18)で得られた粗生成物(1.20g)のエタノール(12ml)溶液に、炭酸水素ナトリウム(766mg)及びクロロアセトン(544 μ l)を加え、1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、不溶物を濾去した後、濾液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。これを水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残渣のエタノール溶液に、室温中撹拌下、塩酸の酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶を濾取した後、乾燥することにより無色結晶の表題化合物(1.35g)を得た。

【0192】実施例7

シス-1-アセチル-4-[(2-ベンゾチアゾリル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの製造方法(化合物〔I〕: $R_1=R_2$ =メチル、 R_3 =2-ベンゾチアゾリル、 $R_4=R_5=R_6=R_7=R_8$ =水素原子)

工程20)シス-1-アセチル-2-メチル-4-(3-フェニルチオウレイド)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(化合物〔20〕)

前述の実施例4の工程14)で得られた化合物(264mg)のメタノール(5ml)懸濁液に、室温中撹拌下、トリエチルアミン(0.28ml)を滴下し、室温中で20分間撹拌した。撹拌後、反応液にイソチオシア

ン酸フェニル(0.13ml)を滴下し、15時間撹拌した。反応液を水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮することにより白色アモルファスの粗生成物である表題化合物(458mg)を得た。

【0193】工程21)シス-1-アセチル-4-[(2-ベンゾチアゾリル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(化合物〔I〕)

氷冷下、塩化チオニル(0.3ml)に上記工程20)で得られた化合物(86mg)を加え、室温に戻した後、15時間撹拌した。反応液にエーテル(15ml)を加え、析出した固体を濾取した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(展開溶媒;クロロホルム:メタノール=97:3)で精製することにより白色アモルファスの表題化合物(44mg、収率66%)を得た。

【0194】実施例8

シス-1-アセチル-4-[(2-ベンゾオキサゾリル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの製造方法(化合物〔I〕: $R_1=R_2$ =メチル、 R_3 =2-ベンゾオキサゾリル、 $R_4=R_5=R_6=R_7=R_8$ =水素原子)

工程22)シス-1-アセチル-2-メチル-4-[3-(2-ヒドロキシフェニル)チオウレイド]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(化合物〔22〕)
前述の実施例4の工程14)で得られた化合物(264mg)のテトラヒドロフラン(5ml)懸濁液に、室温中撹拌下、トリエチルアミン(0.42ml)を滴下した。室温中で20分間撹拌した後、氷冷下、チオホスゲン(84 μ l)を滴下し、氷冷下で1時間撹拌した。反応液に2-アミノフェノール(120mg)を加え、室温に戻し、15時間撹拌した。反応液を水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;クロロホルム:メタノール=95:5)で精製することにより白色固体の表題化合物(42mg、収率12%)を得た。

【0195】工程23)シス-1-アセチル-4-[(2-ベンゾオキサゾリル)アミノ]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(化合物〔I〕)

上記工程22)で得られた化合物(38mg)のアセトニトリル(4ml)懸濁液に、氷冷下、超酸化カリウム(35mg)を加え、30分間撹拌した。室温に戻し、15時間撹拌した後、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチル

にて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム：メタノール＝95：5）で精製することにより淡黄色アモルファスの表題化合物（26mg、収率75%）を得た。

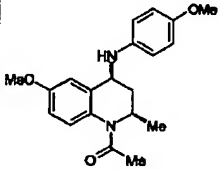
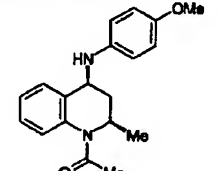
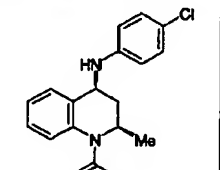
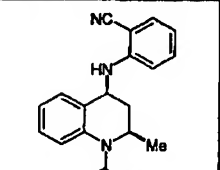
【0196】実施例9乃至107

前述の実施例1乃至実施例8と同様にして表3乃至表27の化合物を得た。以上、これらの実施例1乃至実施例51で製造した化合物について、表1乃至表27に示す。

【0197】

【表1】

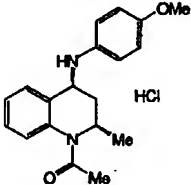
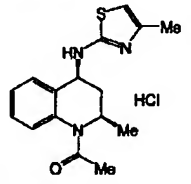
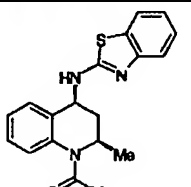
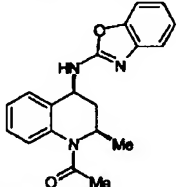
表 1

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
1	 性状：淡黄色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.13 (3H, d, J = 6.3Hz) 1.14-1.26 (1H, m) 2.15 (3H, s) 2.50-2.70 (1H, m) 3.74 (3H, s) 3.78 (3H, s) 4.00-4.15 (1H, m) 4.80-5.00 (1H, m) 6.82 (2H, d, J = 9.0Hz) 6.78-6.81 (3H, m) 6.93 (1H, d, J = 2.5Hz) 6.95-7.10 (1H, m)	APCI+ 341 (M+1)
2	 性状：淡黄色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.15 (3H, d, J = 6.4Hz) 1.25 (1H, dt, J = 9.2, 12.0Hz) 2.17 (3H, s) 2.65 (1H, m) 3.75 (3H, s) 4.14 (1H, dd, J = 4.4, 12.0Hz) 4.91 (1H, m) 5.61 (2H, d, J = 9.1Hz) 5.79 (2H, d, J = 9.1Hz) 7.15 (1H, d, J = 7.6Hz) 7.20 (1H, t, J = 7.6Hz) 7.28 (1H, t, J = 7.6Hz) 7.37 (1H, d, J = 7.6Hz)	APCI+ 311 (M+1)
3	 性状：無色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.17 (3H, d, J = 6.2Hz) 1.28 (1H, dt, J = 9.2, 12.1Hz) 2.20 (3H, s) 2.66 (1H, m) 4.17 (1H, dd, J = 4.4, 12.1Hz) 4.92 (1H, m) 6.67 (2H, d, J = 9.2Hz) 7.10-7.50 (6H, m)	APCI+ 315 (M+1)
4	 性状：無色結晶	166-167	CDCl ₃ , 300 MHz 1.19 (3H, d, J = 6.3 Hz) 1.34-1.59 (1H, m) 2.20 (3H, s) 2.68-2.78 (1H, m) 4.30-4.35 (1H, m) 4.69 (1H, d, J = 7.3Hz) 4.89-5.01 (1H, m) 6.62 (1H, d, J = 8.5Hz) 6.76 (1H, t, J = 7.2Hz) 7.18-7.41 (5H, m) 7.48 (1H, dd, J = 7.8, 1.5Hz)	APCI+ 306 (M+1)

【0198】

【表2】

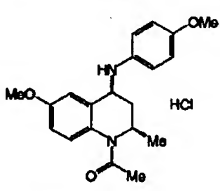
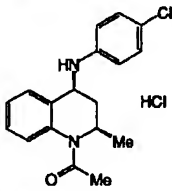
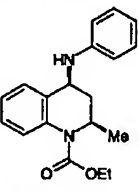
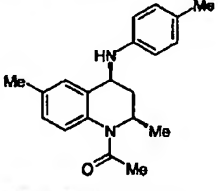
表 2

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
5	 <p>性状: 無色結晶</p>		DMSO-d ₆ , 400 MHz 1.03 (3H, d, J = 6.4Hz) 1.26 (1H, m) 2.06 (3H, s) 2.45-2.65 (1H, m) 3.72 (3H, s) 4.38 (1H, brd, J = 9.8Hz) 4.62 (1H, m) 6.92 (2H, d, J = 8.4Hz) 7.13 (2H, brs) 7.20-7.40 (3H, m) 7.42 (1H, d, J = 6.9Hz)	APCI+ 311 (M+1)
6	 <p>性状: 無色結晶</p>		DMSO-d ₆ , 400 MHz 1.06 (3H, d, J = 6.6Hz) 1.31 (1H, m) 2.10 (3H, s) 2.20 (3H, s) 2.68 (1H, m) 4.72 (1H, m) 4.88 (1H, brs) 6.68 (1H, m) 7.20-7.40 (4H, m)	APCI+ 302 (M+1)
7	 <p>性状: 白色アモルファス</p>		CDCl ₃ , 300 MHz 1.18 (3H, d, J = 6.4Hz) 1.33-1.44 (1H, m) 2.19 (3H, s) 2.76-2.84 (1H, m) 4.73-4.82 (1H, m) 4.89-5.00 (1H, m) 7.10-7.11 (6H, m) 7.53 (1H, d, J = 7.7Hz) 7.61 (1H, d, J = 7.5Hz)	APCI+ 338 (M+1)
8	 <p>性状: 淡黄色アモルファス</p>		CDCl ₃ , 300 MHz 1.19 (3H, d, J = 6.4Hz) 1.38-1.46 (1H, m) 2.17 (3H, s) 2.76-2.84 (1H, m) 4.89-5.02 (2H, m) 6.48 (1H, br) 7.08-7.11 (1H, m) 7.16-7.39 (7H, m)	APCI+ 322 (M+1)

【0199】

【表3】

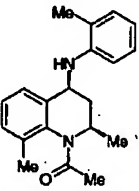
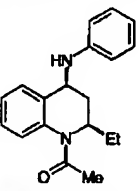
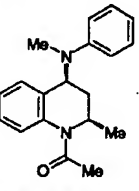
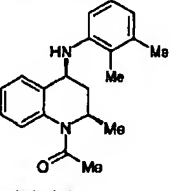
表 3

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
9	 性状: 無色結晶		DMSO-d ₆ , 400 MHz 1.00 (3H, d, J = 6.4Hz) 1.21 (1H, m) 2.02 (3H, s) 2.47 (1H, m) 3.73 (3H, s) 3.75 (3H, s) 4.34 (1H, brd, J = 10.8Hz) 4.51 (1H, m) 6.80-7.00 (5H, m) 7.04 (1H, brs) 7.14 (2H, brs) 7.26 (1H, d, J = 8.4Hz)	APCI+ 341 (M+1)
10	 性状: 無色結晶		DMSO-d ₆ , 400 MHz 1.04 (3H, d, J = 6.4Hz) 1.18 (1H, m) 2.08 (3H, s) 2.58 (1H, m) 4.18 (1H, dd, J = 4.2, 12.1Hz) 4.70 (1H, m) 6.66 (2H, d, J = 8.4Hz) 7.00-7.15 (3H, m) 7.17 (1H, m) 7.20-7.35 (2H, m)	APCI+ 315 (M+1)
11	 性状: 無色油状物		CDCl ₃ , 400 MHz 1.23 (3H, d, J = 6.3Hz) 1.32 (3H, t, J = 7.1Hz) 1.41 (1H, dt, J = 9.3, 11.9Hz) 2.59 (1H, odd, J = 4.0, 8.1, 12.2Hz) 4.19-4.33 (3H, m) 4.59 (1H, m) 6.66 (2H, d, J = 7.7Hz) 6.74 (1H, t, J = 7.3Hz) 7.08 (1H, t, J = 6.7Hz) 7.17-7.29 (4H, m) 7.46 (1H, d, J = 8.0Hz)	APCI+ 311 (M+1)
12	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ , 400 MHz 1.13 (3H, d, J = 6.4Hz) 1.14-1.25 (1H, m) 2.16 (3H, s) 2.28 (3H, s) 2.31 (3H, s) 2.55-2.65 (1H, m) 3.60 (1H, br) 4.05-4.20 (1H, m) 4.75-4.96 (1H, m) 6.57 (2H, d, J = 8.4Hz) 7.00-7.08 (3H, m) 7.07-7.16 (1H, m) 7.16 (1H, s)	APCI+ 309 (M+1)

【0200】

【表4】

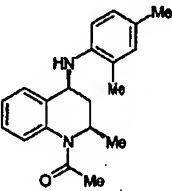
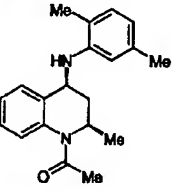
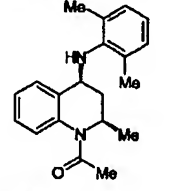
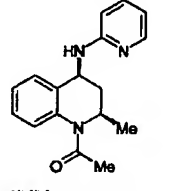
表 4

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
13	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.08 (3H, d, J = 6.2Hz) 1.10-1.30 (1H, m) 1.96 (3H, s) 2.24 (3H, s) 2.28 (3H, s) 2.50-2.80 (1H, m) 3.65 (1H, br) 4.10-4.25 (1H, m) 5.05-6.30 (1H, m) 6.48 (1H, d, J = 8.1Hz) 6.70 (1H, t, J = 7.3Hz) 7.05-7.25 (5H, m)	APCI+ 309 (M+1)
14	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 0.87 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.10-1.43 (2H, m) 1.45-1.70 (1H, m) 2.17 (3H, s) 2.61-2.70 (1H, m) 3.84 (1H, br) 4.10-4.30 (1H, m) 4.70-4.95 (1H, m) 6.64 (2H, d, J = 8.4Hz) 6.76 (1H, t, J = 7.5Hz) 7.05-7.40 (6H, m)	APCI+ 295 (M+1)
15	 性状: 無色油状物		CDCl ₃ , 300 MHz 1.25 (3H, d, J = 6.2Hz) 1.58 (1H, m) 2.19 (3H, s) 2.53 (1H, m) 2.96 (3H, s) 4.59 (1H, dd, J = 4.0, 12.1Hz) 6.7-6.8 (3H, m) 7.1-7.3 (6H, m)	APCI+ 295 (M+1)
16	 性状: 無色結晶		CDCl ₃ , 300 MHz 1.17 (3H, d, J = 6.2Hz) 1.24-1.39 (1H, m) 2.16 (3H, s) 2.19 (3H, s) 2.33 (3H, s) 2.63-2.72 (1H, m) 3.68 (1H, br) 4.15-4.30 (1H, m) 4.80-5.00 (1H, m) 6.42 (1H, d, J = 8.1Hz) 6.64 (1H, d, J = 6.6Hz) 6.97 (1H, t, J = 7.9Hz) 7.10-7.35 (4H, m)	APCI+ 309 (M+1)

【0201】

【表5】

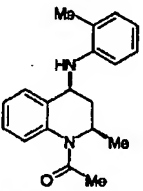
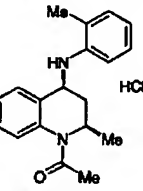
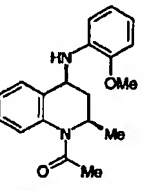
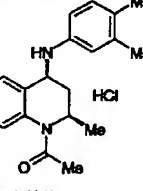
表 6

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
17	 <p>性状: 無色結晶</p>		CDCl ₃ , 300 MHz 1.15-1.36 (4H, m) 2.19 (3H, s) 2.22 (3H, s) 2.24 (3H, s) 2.60-2.80 (1H, m) 3.54 (1H, br) 4.10-4.30 (1H, m) 4.80-5.00 (1H, m) 6.44 (1H, d, J = 8.1 Hz) 6.88 (1H, d, J = 8.1 Hz) 6.95 (1H, s) 7.05-7.40 (4H, m)	APCI+ 309 (M+1)
18	 <p>性状: 淡黄色アモルファス</p>		CDCl ₃ , 400 MHz 1.18 (3H, d, J = 6.4 Hz) 1.20-1.35 (1H, m) 2.20 (3H, s) 2.21 (3H, s) 2.23 (3H, s) 2.60-2.75 (1H, m) 3.63 (1H, br) 4.20-4.30 (1H, m) 4.80-5.00 (1H, m) 5.36 (1H, s) 6.53 (1H, d, J = 8.0 Hz) 7.00 (1H, d, J = 8.0 Hz) 7.15-7.21 (2H, m) 7.28-7.31 (2H, m)	APCI+ 309 (M+1)
19	 <p>性状: 淡黄色アモルファス</p>		CDCl ₃ , 400 MHz 1.07-1.15 (4H, m) 2.11 (3H, s) 2.26 (6H, s) 2.51-2.55 (1H, s) 2.96 (1H, br) 3.97-4.01 (1H, m) 4.60-4.75 (1H, m) 6.86 (1H, t, J = 6.0 Hz) 7.02 (2H, d, J = 8.0 Hz) 7.10-7.18 (1H, m) 7.29-7.35 (2H, m) 7.88 (1H, m)	APCI+ 309 (M+1)
20	 <p>性状: 淡黄色アモルファス</p>		CDCl ₃ , 300 MHz 1.16-1.35 (4H, m) 2.17 (3H, s) 2.64-2.72 (1H, m) 4.50-4.75 (2H, m) 4.80-5.00 (1H, m) 6.44 (1H, d, J = 8.4 Hz) 6.63-6.67 (1H, m) 7.13-7.31 (4H, m) 7.43-7.48 (1H, m) 8.12 (1H, d, J = 4 Hz)	APCI+ 282 (M+1)

【0202】

【表6】

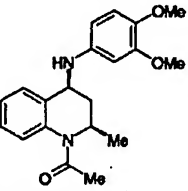
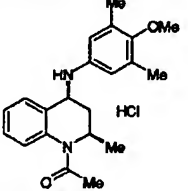
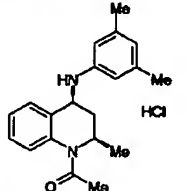
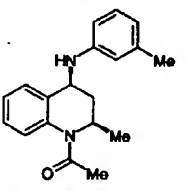
表 6

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
21	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.18 (3H, d, J = 6.6 Hz) 1.28-1.39 (1H, m) 2.20 (3H, s) 2.25 (3H, s) 2.64-2.73 (1H, m) 3.65 (1H, d, J = 6.9 Hz) 4.22-4.31 (1H, m) 4.86-5.00 (1H, m) 6.53 (1H, d, J = 8.1 Hz) 6.71 (1H, t, J = 7.3 Hz) 7.06-7.31 (6H, m)	EI 294 (M ⁺)
22	 性状: 淡黄色結晶	167-168	DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.07 (3H, d, J = 6.3 Hz) 1.36-1.47 (1H, m) 2.09 (3H, s) 2.22 (3H, s) 2.55-2.64 (1H, m) 4.28 (1H, dd, J = 12.1, 4.0 Hz) 4.68-4.83 (1H, m) 5.48-5.58 (2H, m) 6.56 (1H, t, J = 7.7 Hz) 7.02-7.09 (2H, m) 7.16 (1H, t, J = 7.3 Hz) 7.24-7.33 (2H, m)	APCI+ 295 (M+1)
23	 性状: 無色結晶		CDCl ₃ , 300 MHz 1.16 (3H, d, J = 6.3 Hz) 1.33 (1H, dt, J = 9.0, 12.1 Hz) 2.19 (3H, s) 2.67 (1H, m) 3.91 (3H, s) 4.20 (1H, dd, J = 4.1, 12.1 Hz) 4.91 (1H, m) 6.53 (1H, d, J = 5.8 Hz) 6.72 (1H, t, J = 7.6 Hz) 6.80-6.90 (2H, m) 7.10-7.30 (4H, m)	APCI+ 311 (M+1)
24	 性状: 無色結晶		DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.04 (3H, d, J = 6.2 Hz) 1.05-1.24 (1H, m) 2.08 (3H, s) 2.10 (3H, s) 2.13 (3H, s) 2.45-2.60 (1H, m) 4.15-4.35 (1H, m) 4.45-4.75 (1H, m) 6.50-6.60 (1H, m) 6.68 (1H, s) 6.91 (1H, d, J = 8.1 Hz) 7.10-7.35 (4H, m)	APCI+ 309 (M+1)

【0203】

【表7】

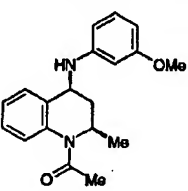
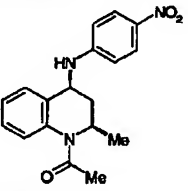
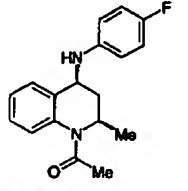
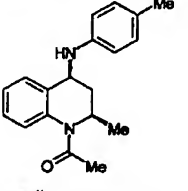
表 7

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
25	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz) 1.18-1.28 (1H, m) 2.18 (3H, s) 2.62-2.70 (1H, m) 3.82 (3H, s) 3.84 (3H, s) 4.13-4.19 (1H, m) 4.84-4.98 (1H, m) 6.16 (1H, d, J = 6.0 Hz) 6.32 (1H, s) 6.74 (1H, d, J = 8.6 Hz) 7.13-7.38 (4H, m)	APCI+ 341 (M+1)
26	 性状: 無色結晶	190-191	DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.04 (3H, d, J = 5.3 Hz) 1.14-1.25 (1H, m) 2.07 (3H, s) 2.16 (6H, s) 2.47-2.56 (1H, m) 3.59 (3H, s) 4.27-4.34 (1H, m) 4.56-4.70 (1H, m) 6.65 (2H, s) 7.19-7.35 (4H, m)	APCI+ 339 (M+1)
27	 性状: 淡黄色結晶	191-192	DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.06 (3H, d, J = 5.6 Hz) 1.13-1.24 (1H, m) 2.09 (3H, s) 2.15 (6H, s) 2.47-2.58 (1H, m) 4.24 (1H, dd, J = 12.2, 4.1 Hz) 4.60-4.74 (1H, m) 6.30 (1H, s) 6.39 (2H, s) 7.15-7.32 (4H, m)	APCI+ 309 (M+1)
28	 性状: 無色結晶	168-169	CDCl ₃ , 300 MHz 1.16 (3H, d, J = 5.3 Hz) 1.19-1.30 (1H, m) 2.19 (3H, s) 2.28 (3H, s) 2.61-2.69 (1H, m) 3.75 (1H, br) 4.19-4.27 (1H, m) 4.84-4.97 (1H, m) 6.44-6.48 (2H, s) 6.68 (1H, d, J = 7.8 Hz) 7.06-7.35 (5H, m)	APCI+ 295 (M+1)

【0204】

【表8】

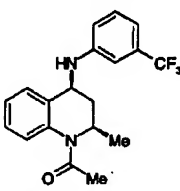
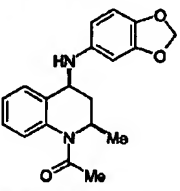
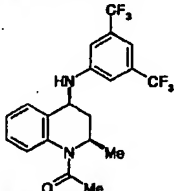
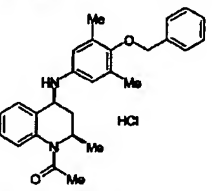
表 8

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
29	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ 300 MHz 1.16 (3H, d, J= 6.4Hz) 1.26 (1H, dt, J= 8.9, 12.0Hz) 2.18 (3H, s) 2.66 (1H, m) 3.77 (3H, s) 4.21 (1H, dd, J= 4.2, 12.0Hz) 4.92 (1H, m) 6.20 (1H, t, J= 2.3Hz) 6.28 (1H, dd, J= 2.3, 8.1Hz) 6.33 (1H, dd, J= 2.3, 8.1Hz) 7.10-7.40 (5H, m)	APCI+ 311 (M+1)
30	 性状: 黄色アモルファス		CDCl ₃ 300 MHz 1.18 (3H, d, J= 6.4Hz) 1.40 (1H, dt, J= 8.8, 12.0Hz) 2.34 (3H, s) 2.71 (1H, m) 4.34 (1H, m) 4.62 (1H, d, J= 7.2Hz) 4.96 (1H, m) 6.61 (2H, d, J= 9.2Hz) 7.10-7.30 (3H, m) 7.33 (1H, t, J= 7.4Hz) 8.12 (2H, d, J= 9.2Hz)	APCI- 324 (M-1)
31	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ 300 MHz 1.16 (3H, d, J= 6.4Hz) 1.20-1.31 (1H, m) 2.19 (3H, s) 2.61-2.69 (1H, m) 3.72 (1H, br) 4.11-4.18 (1H, m) 4.65-4.96 (1H, m) 6.65-6.69 (2H, m) 6.88-6.94 (2H, m) 7.13-7.31 (4H, m)	APCI- 333 (M+Cl-)
32	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ 300 MHz 1.15 (3H, d, J= 6.6Hz) 1.18-1.30 (1H, m) 2.18 (3H, s) 2.25 (3H, s) 2.61-2.69 (1H, m) 3.69 (1H, br) 4.13-4.24 (1H, m) 4.38-4.97 (1H, m) 6.57 (2H, d, J= 8.4Hz) 7.01 (2H, d, J= 8.1Hz) 7.12-7.35 (4H, m)	APCI+ 295 (M+1)

【0205】

【表9】

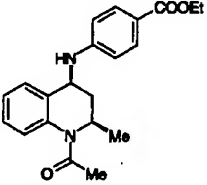
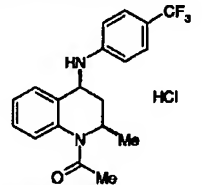
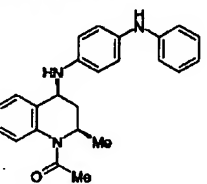
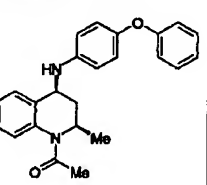
表 9

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
33	 性状: 無色結晶	154-155	CDCl ₃ , 300 MHz 1.17 (3H, d, J = 6.4 Hz) 1.24-1.36 (1H, m) 2.20 (3H, s) 2.63-2.71 (1H, m) 4.03 (1H, d, J = 7.3 Hz) 4.21-4.25 (1H, m) 4.67-4.99 (1H, m) 6.76 (1H, d, J = 8.2 Hz) 6.88 (1H, s) 6.99 (1H, d, J = 7.6 Hz) 7.15-7.33 (5H, m)	APCI+ 349 (M+1)
34	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.15 (3H, d, J = 6.4 Hz) 1.17-1.28 (1H, m) 2.18 (3H, s) 2.60-2.68 (1H, m) 4.10 (1H, dd, J = 12.0, 4.1 Hz) 4.84-4.97 (1H, m) 5.87 (2H, s) 6.08 (1H, d, J = 8.3 Hz) 6.28 (1H, d, J = 2.2 Hz) 6.67 (1H, d, J = 8.3 Hz) 7.12-7.35 (4H, m)	APCI+ 326 (M+1)
35	 性状: 無色結晶		DMSO-d ₆ , 400 MHz 1.07 (3H, d, J = 6.3 Hz) 1.19-1.24 (1H, m) 2.09 (3H, s) 2.80 (1H, m) 4.58 (1H, m) 4.71 (1H, br) 7.00 (1H, d, J = 8.3 Hz) 7.10-7.14 (2H, m) 7.19 (1H, t, J = 7.3 Hz) 7.26-7.35 (4H, m)	APCI+ 417 (M+1)
36	 性状: 無色結晶		DMSO-d ₆ , 400 MHz 1.06 (3H, d, J = 6.2 Hz) 1.10-1.26 (1H, m) 2.09 (3H, s) 2.17 (6H, s) 2.45-2.60 (1H, m) 4.15-4.30 (1H, m) 4.60-4.72 (3H, m) 6.50 (2H, s) 7.17-7.43 (7H, m) 7.48 (2H, d, J = 8 Hz)	APCI+ 415 (M+1)

【0206】

【表10】

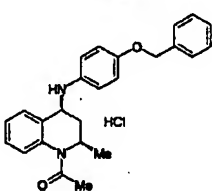
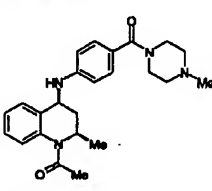
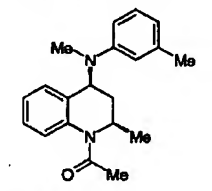
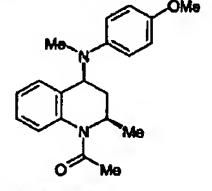
表 10

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
37	 性状: 白色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.17 (3H, d, J = 6.4Hz) 1.26-1.34 (1H, m) 1.36 (3H, t, J = 7.1Hz) 2.20 (3H, s) 2.64-2.71 (1H, m) 4.27-4.36 (4H, m) 4.59-4.99 (1H, m) 6.61 (2H, d, J = 8.5Hz) 7.15-7.32 (4H, m) 7.90 (2H, d, J = 8.5Hz)	APCI- 387 (M+Cl ⁻)
38	 性状: 淡黄色結晶	146-147	DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.06 (3H, d, J = 6.0Hz) 1.18-1.29 (1H, m) 2.09 (3H, s) 2.55-2.65 (1H, m) 4.28-4.35 (1H, m) 4.67-4.79 (1H, m) 6.77 (2H, d, J = 8.7Hz) 7.07-7.10 (1H, m) 7.18 (1H, t, J = 7.2Hz) 7.25-7.34 (2H, m) 7.40 (2H, d, J = 9.0Hz)	APCI+ 347 (M+1)
39	 性状: 緑色アモルファス		DMSO-d ₆ , 400 MHz 1.05 (3H, d, J = 6.5Hz) 1.16-1.19 (1H, m) 2.08 (3H, s) 2.59 (1H, m) 4.13 (1H, m) 4.72 (1H, br) 5.75 (1H, d, J = 7.4Hz) 6.61-6.65 (3H, m) 6.80 (2H, d, J = 7.7Hz) 6.90 (2H, d, J = 8.6Hz) 7.09 (1H, t, J = 7.5Hz) 7.16-7.31 (7H, m) 7.51 (1H, s)	APCI+ 372 (M+1)
40	 性状: 淡黄色結晶	160-161	CDCl ₃ , 300 MHz 1.17 (3H, d, J = 6.4Hz) 1.23-1.33 (1H, m) 2.18 (3H, s) 2.63-2.71 (1H, m) 3.76 (1H, br) 4.14-4.22 (1H, m) 4.85-4.99 (1H, m) 6.64 (2H, d, J = 8.9Hz) 6.91-7.04 (5H, m) 7.22-7.35 (6H, m)	APCI+ 373 (M+1)

【0207】

【表11】

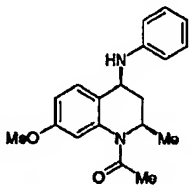
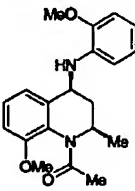
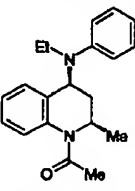
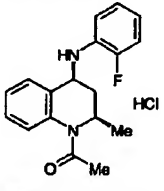
表 11

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
41	 性状: 無色結晶	186-187	DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.03 (3H, d, J= 6.3Hz) 1.15-1.22 (1H, m) 2.06 (3H, s) 2.46-2.56 (1H, m) 4.22-4.33 (1H, m) 4.56-4.72 (1H, m) 5.02 (2H, s) 6.86-7.00 (4H, m) 7.21-7.45 (3H, m)	APCI+ 387 (M+1)
42	 性状: 白色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.17 (3H, d, J= 6.3Hz) 1.26-1.31 (1H, m) 2.19 (3H, s) 2.32 (3H, s) 2.37-2.49 (4H, m) 2.62-2.71 (1H, m) 3.66 (4H, br) 4.08 (1H, d, J= 7.2Hz) 4.20-4.30 (1H, m) 4.86-4.99 (1H, m) 5.61 (2H, d, J= 8.6Hz) 7.14-7.32 (5H, m)	APCI+ 407 (M+1)
43	 性状: 無色結晶	164-165	CDCl ₃ , 300 MHz 1.24 (3H, d, J= 6.2Hz) 1.49-1.61 (1H, m) 2.18 (3H, s) 2.31 (3H, s) 2.45-2.53 (1H, m) 2.92 (3H, s) 4.59 (1H, dd, J= 12.0, 3.8Hz) 4.72-4.85 (1H, m) 6.57-6.61 (3H, m) 7.10-7.20 (4H, m) 7.26-7.30 (1H, m)	APCI+ 309 (M+1)
44	 性状: 無色結晶		CDCl ₃ , 400 MHz 1.22 (3H, d, J= 6.2Hz) 1.51 (1H, dt, J= 9.6, 12.1Hz) 2.18 (3H, s) 2.48 (1H, m) 2.89 (3H, s) 3.76 (3H, s) 4.46 (1H, dd, J= 4.0, 12.1Hz) 4.78 (1H, m) 6.76 (1H, d, J= 9.2Hz) 6.84 (1H, d, J= 9.2Hz) 7.10-7.30 (4H, m)	APCI+ 325 (M+1)

【0208】

【表12】

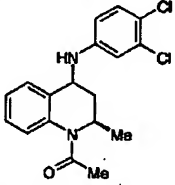
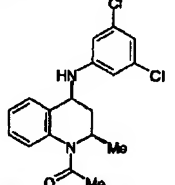
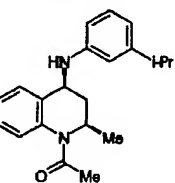
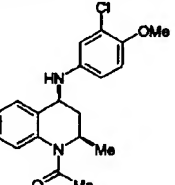
表 12

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
46	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ , 400 MHz 1.15-1.35 (4H, m) 2.21 (3H, s) 2.55-2.70 (1H, m) 3.90 (3H, s) 4.10-4.25 (1H, m) 4.90-4.95 (1H, m) 6.64 (2H, d, J = 7.9Hz) 6.65-6.80 (3H, m) 7.15-7.25 (3H, m)	APCI+ 311 (M+1)
46	 性状: 白色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.08 (3H, d, J = 6.3Hz) 1.16-1.27 (1H, m) 2.02 (3H, s) 2.63-2.72 (1H, m) 3.86 (3H, s) 3.90 (3H, s) 4.05-4.20 (1H, m) 4.35-4.65 (1H, m) 4.90-5.10 (1H, m) 6.53 (1H, d, J = 7.6Hz) 6.68-6.74 (1H, m) 6.80-6.92 (4H, m) 7.17 (1H, t, J = 7.9Hz)	APCI+ 341 (M+1)
47	 性状: 無色油状物		CDCl ₃ , 400 MHz 1.24 (3H, d, J = 6.3Hz) 1.29 (3H, t, J = 7.0Hz) 1.56-1.64 (1H, m) 2.61 (1H, ddd, J = 3.9, 8.5, 12.2Hz) 3.32-3.51 (2H, m) 4.54 (1H, dd, J = 3.7, 12.2Hz) 4.83 (1H, br) 6.72-6.76 (3H, m) 6.99 (1H, d, J = 7.6Hz) 7.11-7.28 (5H, m)	APCI+ 309 (M+1)
48	 性状: 淡黄色アモルファス		DMSO-d ₆ , 400 MHz 1.06 (3H, d, J = 6.3Hz) 1.38 (1H, dt, J = 9.2, 12.3Hz) 2.09 (3H, s) 2.57 (1H, ddd, J = 4.2, 8.7, 12.6Hz) 4.27 (1H, dd, J = 4.0, 12.2Hz) 4.71 (1H, m) 6.59 (1H, m) 6.69 (1H, t, J = 8.0Hz) 6.92 (1H, t, J = 7.4Hz) 7.06-7.10 (2H, m) 7.17 (1H, t, J = 7.0Hz) 7.26-7.32 (2H, m)	APCI+ 299 (M+1)

【0209】

【表13】

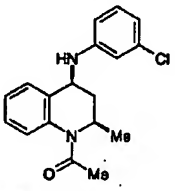
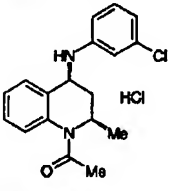
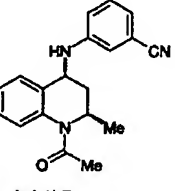
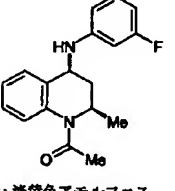
表 13

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
49	 性状: 白色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.16 (3H, d, J = 6.3Hz) 1.22-1.33 (1H, m) 2.20 (3H, s) 2.60-2.69 (1H, m) 3.91 (1H, d, J = 7.6Hz) 4.11-4.20 (1H, m) 4.87-4.96 (1H, m) 6.49 (1H, d, J = 2.7Hz) 6.71 (1H, d, J = 2.8Hz) 7.16-7.43 (5H, m)	APCI+ 349 (M+1)
50	 性状: 無色結晶		CDCl ₃ , 300 MHz 1.16 (3H, d, J = 6.4Hz) 1.28 (1H, dt, J = 10.5, 11.0Hz) 2.21 (3H, s) 2.64 (1H, ddd, J = 4.3, 8.7, 12.6Hz) 4.00 (1H, br) 4.18 (1H, br) 4.91 (1H, br) 6.50 (2H, d, J = 1.8Hz) 6.73 (1H, t, J = 1.7Hz) 7.15-7.34 (4H, m)	APCI- 347 (M-1)
51	 性状: 赤色アモルファス		CDCl ₃ , 400 MHz 1.16 (3H, d, J = 6.4Hz) 1.21-1.32 (1H, m) 1.23 (6H, d, J = 6.9Hz) 2.18 (3H, s) 2.65 (1H, m) 2.81 (1H, sept, J = 6.9Hz) 4.22 (1H, dd, J = 3.9, 11.8Hz) 4.91 (1H, br) 6.45 (1H, d, J = 7.8Hz) 6.53 (1H, s) 6.85 (1H, d, J = 4.0Hz) 7.09-7.37 (5H, m)	APCI+ 323 (M+1)
52	 性状: 白色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.15 (3H, d, J = 6.2Hz) 1.21-1.28 (1H, m) 2.19 (3H, s) 2.60-2.68 (1H, m) 3.62 (1H, br) 3.83 (3H, s) 4.08-4.17 (1H, m) 4.85-4.97 (1H, m) 6.51 (1H, dd, J = 8.8, 2.6Hz) 6.72 (1H, d, J = 2.9Hz) 6.82 (1H, d, J = 8.8Hz) 7.13-7.32 (4H, m)	APCI+ 345 (M+1)

【0210】

【表14】

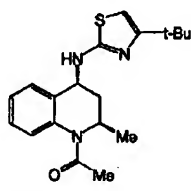
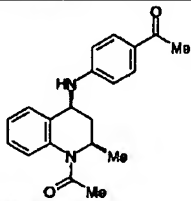
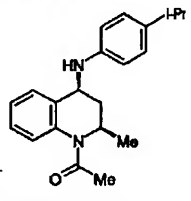
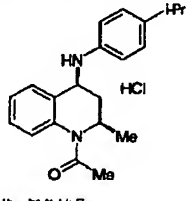
表 14

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
53	 性状: 無色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.16 (3H, d, J= 6.3Hz) 1.27 (1H, dt, J= 8.8, 12.0Hz) 2.20 (3H, s) 2.65 (1H, m) 4.19 (1H, dd, J= 4.2, 12.0Hz) 4.92 (1H, m) 6.51 (1H, d, J= 8.2Hz) 6.62 (1H, s) 6.72 (1H, d, J= 7.9Hz) 7.00-7.30 (5H, m)	APCI+ 315 (M+1)
54	 性状: 無色結晶		DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.05 (3H, d, J= 6.2Hz) 1.12-1.24 (1H, m) 2.08 (3H, s) 2.50-2.61 (1H, m) 4.24-4.29 (1H, m) 4.50-4.80 (1H, m) 6.25 (2H, br) 6.50-6.63 (2H, m) 6.70 (1H, d, J= 1.6Hz) 7.06-7.20 (3H, m) 7.24-7.32 (2H, m)	APCI+ 315 (M+1)
55	 性状: 無色結晶	206-207	CDCl ₃ , 300 MHz 1.17 (3H, d, J= 6.4Hz) 1.26-1.37 (1H, m) 2.22 (3H, s) 2.62-2.70 (1H, m) 4.08 (1H, br) 4.19 (1H, dd, J= 12.0, 3.0Hz) 4.88-5.01 (1H, m) 6.83-6.85 (2H, m) 7.02 (1H, d, J= 7.5Hz) 7.16-7.35 (5H, m)	APCI+ 307 (M+1)
56	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.18 (3H, d, J= 6.4Hz) 1.28 (1H, m) 2.19 (3H, s) 2.66 (1H, ddd, J= 4.2, 8.6, 12.6Hz) 4.18 (1H, dd, J= 4.1, 11.9Hz) 4.91 (1H, br) 6.32 (1H, dt, J= 3.8, 6.9Hz) 6.40-6.46 (2H, m) 7.09-7.29 (5H, m)	APCI+ 299 (M+1)

【0211】

【表15】

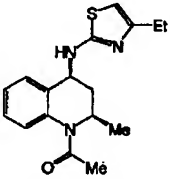
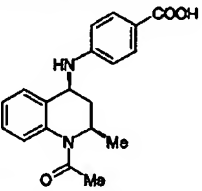
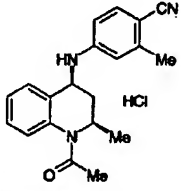
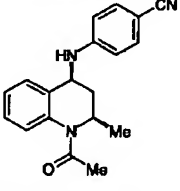
表 15

実施例	化合	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
57	 <p>性状: 淡黄色アモルファス</p>		CDCl ₃ , 300 MHz 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz) 1.28 (9H, s) 1.20-1.40 (1H, m) 2.17 (3H, s) 2.77 (1H, m) 4.33 (1H, m) 4.90 (1H, m) 5.23 (1H, m) 6.13 (1H, m) 7.16 (1H, d, J = 7.5 Hz) 7.20-7.40 (2H, m) 7.41 (1H, d, J = 7.4 Hz)	APCI+ 344 (M+1)
58	 <p>性状: 無色結晶</p>		CDCl ₃ , 400 MHz 1.17 (3H, d, J = 6.4 Hz) 1.29-1.37 (1H, m) 2.20 (3H, s) 2.51 (3H, s) 2.69 (1H, m) 4.29-4.33 (2H, m) 4.94 (1H, br) 6.62 (2H, d, J = 8.8 Hz) 7.16-7.33 (4H, m) 7.85 (2H, d, J = 8.8 Hz)	APCI+ 323 (M+1)
59	 <p>性状: 黄色アモルファス</p>		DMSO-d ₆ , 400 MHz 1.04 (3H, d, J = 5.9 Hz) 1.13-1.20 (1H, m) 1.14 (6H, d, J = 6.9 Hz) 2.08 (3H, s) 2.56 (1H, m) 2.73 (1H, sept, J = 6.9 Hz) 4.12 (1H, m) 4.70 (1H, br) 5.79 (1H, d, J = 1.9 Hz) 6.58 (2H, d, J = 8.4 Hz) 6.96 (2H, d, J = 8.3 Hz) 7.16-7.30 (4H, m)	APCI+ 323 (M+1)
60	 <p>性状: 無色結晶</p>	188-189	DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz) 1.14-1.25 (7H, m) 2.08 (3H, s) 2.46-2.60 (1H, m) 2.71-2.81 (1H, m) 4.20 (1H, d, J = 8.4 Hz) 4.61-4.77 (1H, m) 6.66-6.76 (2H, m) 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz) 7.19-7.32 (4H, m)	APCI+ 323 (M+1)

【0212】

【表16】

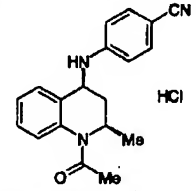
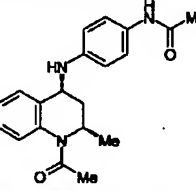
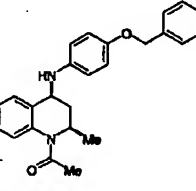
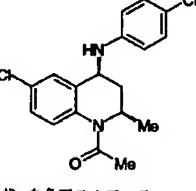
表 18

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
61	 <p>性状: 淡黄色アモルファス</p>		CDCl ₃ , 300 MHz 1.16 (3H, d, J = 6.6Hz) 1.20-1.40 (11H, m) 1.24 (3H, t, J = 7.5Hz) 2.16 (3H, s) 2.59 (2H, d, J = 7.5Hz) 2.76 (1H, m) 4.42 (1H, m) 4.90 (1H, m) 5.25 (1H, brs) 6.12 (1H, s) 7.14 (1H, d, J = 7.2Hz) 7.20-7.35 (2H, m) 7.39 (1H, d, J = 7.5Hz)	APCI+ 316 (M+1)
62	 <p>性状: 白色アモルファス</p>		CDCl ₃ , 300 MHz 1.18 (3H, d, J = 6.3Hz) 1.28-1.39 (1H, m) 2.21 (3H, s) 2.67-2.74 (1H, m) 4.29-4.39 (2H, m) 4.89-5.04 (1H, m) 6.63 (2H, d, J = 8.8Hz) 7.14-7.35 (4H, m) 7.95 (2H, d, J = 8.8Hz)	APCI+ 325 (M+1)
63	 <p>性状: 無色結晶</p>		DMSO-d ₆ , 400 MHz 1.06 (3H, d, J = 6.3Hz) 1.10-1.30 (1H, m) 2.09 (3H, s) 2.32 (3H, s) 2.50-2.65 (1H, m) 4.30-4.45 (1H, m) 4.60-4.80 (1H, m) 6.59 (2H, d, J = 8.9Hz) 6.65 (1H, s) 7.04-7.10 (1H, m) 7.13-7.20 (1H, m) 7.23-7.35 (2H, m) 7.40 (1H, d, J = 8.9Hz)	APCI- 318 (M-1)
64	 <p>性状: 白色アモルファス</p>		CDCl ₃ , 300 MHz 1.17 (3H, d, J = 6.4Hz) 1.28-1.39 (1H, m) 2.20 (3H, s) 2.63-2.72 (1H, m) 4.23-4.39 (2H, m) 4.90-5.02 (1H, m) 6.62 (2H, d, J = 8.8Hz) 7.15-7.36 (4H, m) 7.46 (2H, d, J = 8.7Hz)	APCI+ 306 (M+1)

【0213】

【表17】

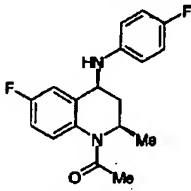
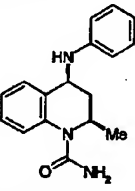
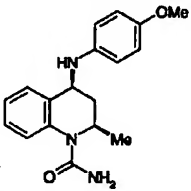
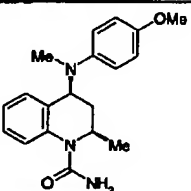
表 17

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
65	 性状: 無色結晶	138-139	DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.06 (3H, d, J = 6.3Hz) 1.18-1.31 (1H, m) 2.09 (3H, s) 2.58-2.65 (1H, m) 4.32-4.39 (1H, m) 4.65-4.78 (1H, m) 6.75 (2H, d, J = 8.8Hz) 7.04 (1H, d, J = 7.6Hz) 7.18 (1H, t, J = 7.3Hz) 7.28-7.34 (2H, m) 7.48 (2H, d, J = 8.7Hz)	APCI- 304 (M-1)
66	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.15 (3H, d, J = 6.3Hz) 1.25 (1H, m) 2.14 (3H, s) 2.18 (3H, s) 2.65 (1H, m) 3.78 (1H, brs) 4.18 (1H, br) 4.89 (1H, br) 6.60 (2H, d, J = 8.8Hz) 7.05-7.30 (5H, m)	APCI+ 338 (M+1)
67	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.15 (3H, d, J = 6.3Hz) 1.21-1.28 (1H, m) 2.19 (3H, s) 2.60-2.68 (1H, m) 3.59 (1H, br) 4.11-4.16 (1H, m) 4.83-4.96 (1H, m) 5.00 (2H, s) 6.60 (2H, d, J = 8.9Hz) 6.86 (2H, d, J = 8.9Hz) 7.12-7.44 (9H, m)	APCI+ 387 (M+1)
68	 性状: 白色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.15 (3H, d, J = 5.2Hz) 1.16-1.33 (1H, m) 2.18 (3H, s) 2.60-2.69 (1H, m) 3.70-3.90 (1H, m) 4.00-4.20 (1H, m) 4.75-4.95 (1H, m) 6.55 (2H, d, J = 8.8Hz) 7.00-7.20 (3H, m) 7.25-7.30 (2H, m)	APCI+ 350 (M+1)

【0214】

【表18】

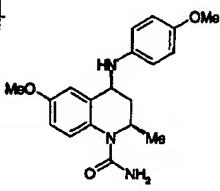
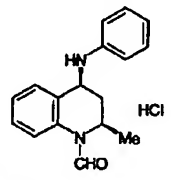
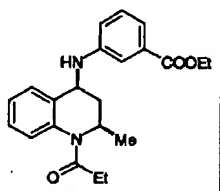
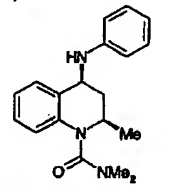
表 18

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
69	 <p>性状: 淡黄色アモルファス</p>		CDCl ₃ , 300 MHz 1.14 (3H, d, J= 6.6Hz) 1.15-1.35 (1H, m) 2.16 (3H, s) 2.55-2.85 (1H, m) 4.00-4.20 (1H, m) 4.90 (1H, br) 6.50-6.70 (2H, m) 6.80-7.20 (5H, m)	APCI+ 317 (M+1)
70	 <p>性状: 白色アモルファス</p>		CDCl ₃ , 300 MHz 1.21 (3H, d, J= 6.3Hz) 1.32 (1H, dt, J= 9.0, 12.0Hz) 2.67 (1H, ddd, J= 4.2, 8.6, 12.5Hz) 3.81 (1H, brs) 4.25 (1H, br) 4.73-4.79 (3H, m) 6.65 (2H, d, J= 7.7Hz) 6.76 (1H, t, J= 7.3Hz) 7.13-7.38 (8H, m)	APCI+ 282 (M+1)
71	 <p>性状: 無色結晶</p>		CDCl ₃ , 300 MHz 1.20 (3H, d, J= 6.3Hz) 1.27 (1H, dt, J= 9.0, 12.1Hz) 2.65 (1H, ddd, J= 4.2, 8.6, 12.5Hz) 3.57 (1H, brs) 3.76 (3H, s) 4.17 (1H, brd, J= 11.9Hz) 4.71-4.80 (3H, m) 6.61 (2H, d, J= 8.8Hz) 6.79 (2H, d, J= 8.8Hz) 7.16 (1H, t, J= 7.5Hz) 7.26-7.38 (2H, m)	APCI+ 312 (M+1)
72	 <p>性状: 無色結晶</p>		CDCl ₃ , 300 MHz 1.27 (3H, d, J= 6.4Hz) 1.54 (1H, dt, J= 9.7, 12.1Hz) 2.49 (1H, m) 2.98 (3H, s) 3.77 (3H, s) 4.52 (1H, dd, J= 3.8, 12.1Hz) 4.62 (1H, m) 4.80 (2H, s) 6.76 (2H, d, J= 9.3Hz) 6.85 (2H, d, J= 9.3Hz) 7.10-7.40 (4H, m)	APCI+ 326 (M+1)

【0215】

【表19】

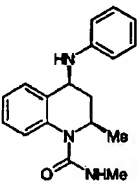
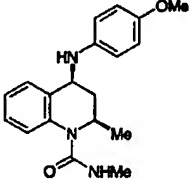
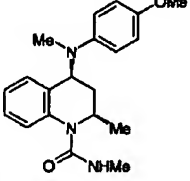
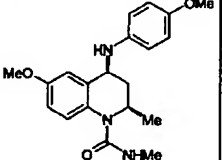
表 19

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
73	 <p>性状: 白色アモルファス</p>		CDCl ₃ , 400 MHz 1.06-1.30 (4H, m) 2.66-2.70 (1H, m) 3.60 (1H, br) 3.74 (3H, s) 3.75 (3H, s) 4.06-4.20 (1H, m) 4.60-4.80 (3H, m) 5.62 (2H, d, J = 8.9 Hz) 6.70-6.85 (3H, m) 6.96 (1H, d, J = 2.7 Hz) 7.15-7.30 (2H, m)	APCI+ 342 (M+1)
74	 <p>性状: 無色結晶</p>		CDCl ₃ , 400 MHz 1.27 (3H, d, J = 6.2 Hz) 1.72 (1H, q, J = 10.6 Hz) 2.55 (1H, m) 4.37 (1H, d, J = 8.2 Hz) 4.65 (1H, m) 7.00-7.40 (10H, m) 7.71 (1H, s) 8.54 (1H, s)	APCI+ 287 (M+1)
75	 <p>性状: 淡黄色アモルファス</p>		CDCl ₃ , 300 MHz 1.17 (3H, d, J = 6.4 Hz) 1.24-1.30 (1H, m) 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz) 2.20 (3H, s) 2.62-2.71 (1H, m) 3.97 (1H, br) 4.28 (1H, dd, J = 12.2, 4.5 Hz) 4.35 (2H, q, J = 7.1 Hz) 4.88-5.00 (1H, m) 6.8 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz) 7.14-7.34 (6H, m) 7.43 (1H, d, J = 7.7 Hz)	APCI+ 353 (M+1)
76	 <p>性状: 無色結晶</p>		CDCl ₃ , 300 MHz 1.21 (3H, d, J = 6.4 Hz) 1.47-1.59 (1H, m) 2.64-2.73 (1H, m) 2.76 (6H, m) 3.86 (1H, br) 4.20-4.40 (2H, m) 6.61 (2H, d, J = 7.3 Hz) 6.74 (1H, t, J = 7.3 Hz) 6.94 (1H, d, J = 5.8 Hz) 7.00 (1H, t, J = 7.5 Hz) 7.18-7.26 (3H, m) 7.33 (1H, d, J = 7.6 Hz)	APCI+ 310 (M+1)

【0216】

【表20】

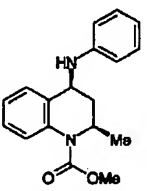
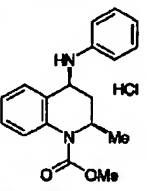
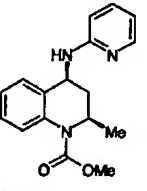
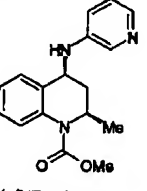
表 20

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
77	 性状: 白色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.20 (3H, d, J= 6.2Hz) 1.44-1.37 (1H, m) 2.61-2.69 (1H, m) 2.83 (3H, d, J= 4.6Hz) 3.65-3.95 (1H, m) 4.21-4.28 (1H, m) 4.65-4.85 (1H, m) 4.90-5.05 (1H, m) 6.64 (2H, d, J= 7.7Hz) 6.75 (1H, t, J= 7.3Hz) 7.05-7.40 (6H, m)	APCI+ 296 (M+1)
78	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.19 (3H, d, J= 6.2Hz) 1.27 (1H, dt, J= 7.0, 12.0Hz) 2.64 (1H, m) 2.82 (3H, d, J= 4.4Hz) 3.75 (3H, s) 4.15 (1H, dt, J= 4.0, 12.0Hz) 4.74 (1H, m) 5.30 (1H, m) 6.61 (2H, d, J= 9.2Hz) 6.79 (2H, d, J= 9.2Hz) 7.10-7.20 (1H, m) 7.20-7.30 (2H, m) 7.36 (1H, d, J= 7.3Hz)	APCI+ 326 (M+1)
79	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ , 400 MHz 1.27 (3H, d, J= 6.0Hz) 1.64 (1H, dt, J= 9.8, 12.1Hz) 2.60 (1H, m) 2.82 (3H, d, J= 4.5Hz) 2.87 (3H, s) 3.76 (3H, s) 4.50 (1H, dt, J= 3.8, 12.1Hz) 4.60 (1H, m) 4.97 (1H, m) 6.74 (2H, d, J= 9.4Hz) 6.84 (2H, d, J= 9.4Hz) 7.10-7.40 (4H, m)	APCI+ 340 (M+1)
80	 性状: 白色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.10-1.30 (4H, m) 2.55-2.70 (1H, m) 2.81 (3H, d, J= 4.5Hz) 3.74 (3H, s) 3.75 (3H, s) 4.05-4.20 (1H, m) 4.65-4.80 (1H, m) 4.80-4.90 (1H, m) 6.61 (2H, d, J= 8.9Hz) 6.70-6.85 (3H, m) 6.95 (1H, d, J= 2.6Hz) 7.18 (1H, d, J= 8.6Hz)	APCI+ 356 (M+1)

【0217】

【表21】

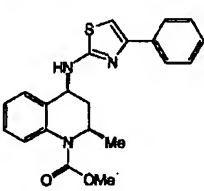
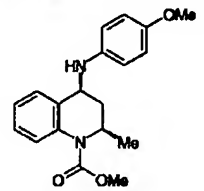
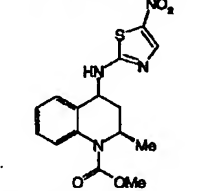
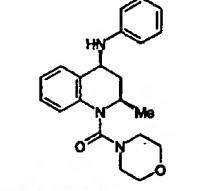
表 21

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
81	 性状: 無色油状物		CDCl ₃ , 400 MHz 1.26 (3H, d, J = 6.2Hz) 1.43 (1H, m) 2.63 (1H, m) 3.80 (3H, s) 4.30 (1H, dd, J = 4.0, 11.3Hz) 4.69 (1H, m) 6.98 (2H, d, J = 7.9Hz) 6.74 (1H, t, J = 7.4Hz) 7.09 (1H, t, J = 7.2Hz) 7.16-7.26 (5H, m) 7.43 (1H, d, J = 6.9Hz)	APCI+ 297 (M+1)
82	 性状: 無色結晶		DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.14 (3H, d, J = 6.3Hz) 1.28 (1H, dt, J = 9.9, 11.9Hz) 2.56 (1H, m) 3.69 (3H, s) 4.25 (1H, dd, J = 3.6, 11.9Hz) 4.46 (1H, m) 6.68 (1H, t, J = 7.1Hz) 6.87 (2H, d, J = 8.1Hz) 7.00-7.30 (5H, m) 7.36 (1H, d, J = 6.9Hz)	APCI+ 297 (M+1)
83	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.24 (3H, d, J = 6.2 Hz) 1.38-1.49 (1H, m) 2.69-2.67 (1H, m) 3.79 (3H, s) 4.60-4.80 (3H, m) 6.44 (1H, d, J = 9.0Hz) 6.81-6.65 (1H, m) 7.10 (1H, t, J = 7.5 Hz) 7.15-7.25 (2H, m) 7.35-7.50 (2H, m) 8.12 (1H, d, J = 4.8Hz)	EI 297 (M-)
84	 性状: 白色アモルファス		CDCl ₃ , 400 MHz 1.24 (3H, d, J = 6.3 Hz) 1.35-1.5 (1H, m) 2.55-2.65 (1H, m) 3.80 (3H, s) 4.25-4.35 (1H, m) 4.55-4.70 (1H, m) 6.90 (1H, d, J = 8Hz) 7.06-7.16 (2H, m) 7.21 (1H, d, J = 8Hz) 7.25-7.29 (1H, m) 7.45 (1H, d, J = 8Hz) 8.01 (1H, d, J = 4Hz) 8.12 (1H, s)	APCI+ 298 (M+1)

【0218】

【表22】

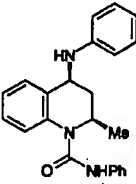
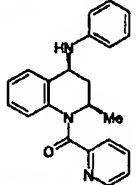
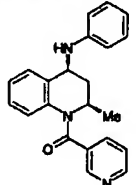
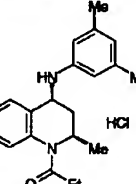
表 2 2

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
85	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.23 (1H, d, J = 6.3Hz) 1.48 (1H, m) 2.71 (1H, m) 3.81 (3H, s) 4.50-4.70 (2H, m) 5.47 (1H, brs) 6.75 (1H, s) 7.14 (1H, t, J = 7.0Hz) 7.20-7.40 (5H, m) 7.47 (1H, d, J = 8.0Hz) 7.80 (2H, m)	APCI+ 378 (M+1)
86	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.23 (3H, d, J = 6.4Hz) 1.36 (1H, dt, J = 9.4, 12.0Hz) 2.58 (1H, m) 3.74 (3H, s) 3.79 (3H, s) 4.21 (1H, dd, J = 3.9, 11.5Hz) 4.56 (1H, m) 6.02 (2H, d, J = 9.1Hz) 6.79 (2H, d, J = 9.1Hz) 7.09 (1H, dt, J = 1.1, 7.5Hz) 7.20-7.40 (2H, m) 7.42 (1H, dd, J = 1.1, 7.9Hz)	APCI+ 327 (M+1)
87	 性状: 赤色アモルファス		CDCl ₃ , 400 MHz 1.26 (3H, d, J = 6.4Hz) 1.64 (1H, m) 2.68 (1H, m) 3.81 (3H, s) 4.60-4.80 (2H, m) 6.80 (1H, brs) 7.10-7.30 (2H, m) 7.34 (1H, m) 7.64 (1H, d, J = 7.9Hz) 8.00 (1H, s)	APCI+ 349 (M+1)
88	 性状: 無色結晶		CDCl ₃ , 300 MHz 1.21 (3H, d, J = 6.6Hz) 1.47 (1H, ddd, J = 6.6, 10.5, 16.5Hz) 2.71 (1H, ddd, J = 5.4, 8.4, 14.1Hz) 3.12-3.28 (4H, m) 3.52-3.64 (4H, m) 3.83 (1H, brs) 4.25-4.38 (2H, m) 6.60 (2H, dd, J = 0.9, 8.4Hz) 6.75 (1H, dt, J = 1.2, 7.4Hz) 7.03-7.26 (5H, m) 7.34 (1H, d, J = 7.2Hz)	APCI+ 352 (M+1)

【0219】

【表23】

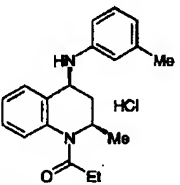
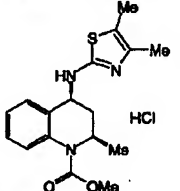
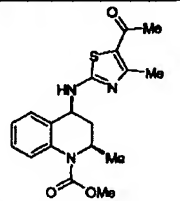
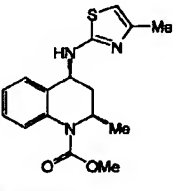
表 2 3

实施例	化合物	熔点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
89	 性状: 无色结晶		CDCl ₃ , 300 MHz 1.27 (3H, d, J = 6.3Hz) 1.31-1.42 (1H, m) 2.68-2.78 (1H, m) 3.84 (1H, br) 4.20-4.40 (1H, m) 4.70-4.90 (1H, m) 6.67 (2H, d, J = 7.7Hz) 6.76 (1H, t, J = 7.3Hz) 6.92 (1H, s) 7.04 (1H, t, J = 7.3Hz) 7.18-7.42 (9H, m)	APCI+ 358 (M+1)
90	 性状: 无色结晶		CDCl ₃ , 300 MHz 1.32 (3H, d, J = 6.4Hz) 1.43 (1H, dt, J = 8.3, 11.9Hz) 2.81 (1H, ddd, J = 4.5, 8.6, 12.6Hz) 3.88 (1H, brs) 4.62 (1H, brs) 4.95 (1H, m) 6.67 (1H, brs) 6.72 (2H, d, J = 7.7Hz) 6.78 (1H, t, J = 7.4Hz) 6.89-7.34 (7H, m) 7.68 (1H, dt, J = 1.7, 7.7Hz) 8.46 (1H, d, J = 4.6Hz)	APCI+ 344 (M+1)
91	 性状: 无色结晶		CDCl ₃ , 300 MHz 1.31 (3H, d, J = 6.3Hz) 1.43 (1H, dt, J = 8.4, 12.1Hz) 2.83 (1H, ddd, J = 4.5, 8.8, 13.1Hz) 4.47 (1H, m) 4.94 (1H, m) 5.52 (1H, d, J = 7.8Hz) 6.70 (2H, t, J = 7.7Hz) 6.80 (1H, t, J = 7.4Hz) 6.96-7.28 (6H, m) 7.36 (1H, d, J = 7.6Hz) 7.66 (1H, dt, J = 1.9, 7.9Hz) 8.43 (1H, d, J = 1.7Hz) 8.55 (1H, dd, J = 1.7, 4.9Hz)	APCI+ 344 (M+1)
92	 性状: 无色结晶		DMSO-d ₆ , 400 MHz 1.00 (3H, t, J = 7.4Hz) 1.04 (3H, d, J = 6.4Hz) 1.16 (1H, dt, J = 9.3, 12.3Hz) 2.13 (6H, s) 2.24 (1H, m) 2.56 (1H, m) 4.16 (1H, dd, J = 4.4, 11.8Hz) 4.71 (1H, m) 6.25 (1H, s) 6.31 (2H, s) 7.10-7.30 (4H, s)	APCI+ 323 (M+1)

【0220】

【表24】

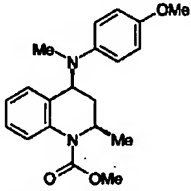
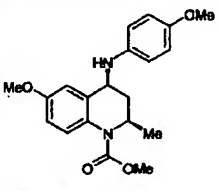
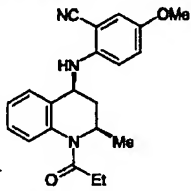
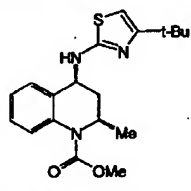
表 2 4

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
93	 <p>性状: 淡緑色アモルファス</p>		CD ₃ OD 300 MHz 1.12 (3H, t, J= 7.4Hz) 1.14 (3H, d, J= 6.4Hz) 1.38 (1H, dt, J= 8.8, 12.4Hz) 2.32 (1H, m) 2.45 (3H, s) 2.52-2.68 (2H, m) 4.64 (1H, brd, J= 12.5Hz) 4.74 (1H, m) 7.36-7.48 (8H, m)	APCI+ 309 (M+1)
94	 <p>性状: 無色結晶</p>		DMSO-d ₆ 300 MHz 1.15 (3H, d, J= 6.3Hz) 1.44 (1H, q, J= 9.9Hz) 2.11 (3H, s) 2.18 (3H, s) 2.64 (1H, m) 3.70 (3H, s) 4.49 (1H, m) 4.83 (1H, brs) 7.10-7.20 (2H, m) 7.20-7.40 (1H, m) 7.45 (1H, d, J= 7.8Hz)	APCI+ 332 (M+1)
95	 <p>性状: 白色アモルファス</p>		CDCl ₃ 300 MHz 1.24 (3H, d, J= 6.3Hz) 1.48-1.59 (1H, m) 2.42 (3H, s) 2.56 (3H, s) 2.83-2.72 (1H, m) 3.80 (3H, s) 4.50-4.56 (1H, m) 4.59-4.71 (1H, m) 5.89 (1H, br) 7.12-7.17 (1H, m) 7.23-7.32 (2H, m) 7.49 (1H, d, J= 8.0Hz)	APCI+ 360 (M+1)
96	 <p>性状: 無色結晶</p>		CDCl ₃ 300 MHz 1.23 (3H, d, J= 6.3Hz) 1.46 (1H, m) 2.24 (3H, s) 2.68 (1H, m) 3.79 (3H, s) 4.40-4.70 (2H, m) 5.31 (1H, brs) 6.10 (1H, s) 7.13 (1H, t, J= 7.5Hz) 7.20-7.40 (2H, m) 7.45 (1H, d, J= 7.3Hz)	APCI+ 318 (M+1)

【0221】

【表25】

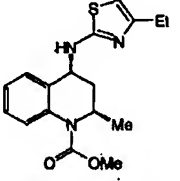
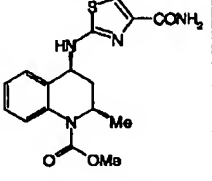
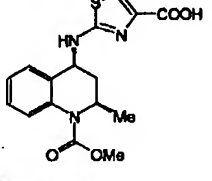
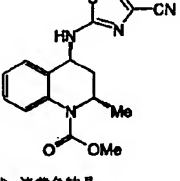
表 25

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
97	 性状: 赤色油状物		CDCl ₃ , 300 MHz 1.29 (3H, d, J= 6.2Hz) 1.54-1.65 (1H, m) 2.44 (1H, ddd, J= 3.5, 7.8, 11.9Hz) 2.87 (3H, s) 3.76 (3H, s) 3.79 (3H, s) 4.42 (1H, m) 4.54 (1H, br) 6.76 (2H, d, J= 9.2Hz) 6.83 (2H, d, J= 8.3Hz) 7.06-7.26 (3H, m) 7.46 (1H, d, J= 7.7Hz)	APCI+ 341 (M+1)
98	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ , 400 MHz 1.20 (3H, d, J= 6.3Hz) 1.25-1.35 (1H, m) 1.25-1.35 (1H, m) 2.45-2.65 (1H, m) 3.72 (3H, s) 3.76 (3H, s) 3.78 (3H, s) 4.15-4.25 (1H, m) 4.45-4.60 (1H, m) 6.62 (2H, d, J= 8.9Hz) 6.70-6.85 (3H, m) 6.88 (1H, s) 7.32 (1H, d, J= 8.0Hz)	APCI+ 357 (M+1)
99	 性状: 無色結晶		DMSO-d ₆ , 400 MHz 1.00 (3H, t, J= 7.4Hz) 1.04 (3H, d, J= 6.4Hz) 1.41 (1H, dt, J= 8.9, 12.3Hz) 2.22 (1H, m) 2.58 (1H, m) 3.70 (3H, s) 4.33 (1H, m) 4.73 (1H, m) 5.87 (1H, d, J= 7.9Hz) 6.75 (1H, d, J= 9.2Hz) 7.00-7.40 (6H, m)	APCI+ 350 (M+1)
100	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ , 400 MHz 1.24 (3H, d, J= 6.3Hz) 1.28 (9H, s) 1.45 (1H, m) 2.69 (1H, m) 3.80 (3H, s) 4.42 (1H, m) 4.68 (1H, m) 5.24 (1H, brs) 6.12 (1H, s) 7.13 (1H, m) 7.26 (1H, m) 7.35 (1H, d, J= 7.6Hz) 7.45 (1H, d, J= 7.6Hz)	APCI+ 360 (M+1)

【0222】

【表26】

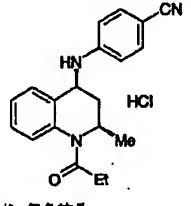
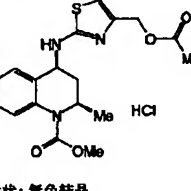
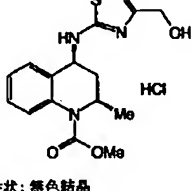
表 26

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
101	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ , 300 MHz 1.20-1.30 (6H, m) 1.45 (1H, m) 2.50-2.80 (3H, m) 3.79 (3H, s) 4.48 (1H, m) 4.60 (1H, m) 5.30 (1H, brs) 6.10 (1H, s) 7.13 (1H, m) 7.20-7.40 (2H, m) 7.45 (1H, d, J = 8.0 Hz)	APCI+ 332 (M+1)
102	 性状: 淡黄色アモルファス		CDCl ₃ , 400 MHz 1.25 (3H, d, J = 6.3 Hz) 1.40-1.60 (1H, m) 2.70 (1H, m) 3.81 (3H, s) 4.60-4.80 (2H, m) 5.10 (1H, m) 5.47 (1H, brs) 6.92 (1H, brs) 7.10-7.20 (1H, m) 7.20-7.40 (2H, m) 7.42 (1H, s) 7.49 (1H, m)	APCI+ 347 (M+1)
103	 性状: 無色結晶		DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.14 (3H, d, J = 6.2 Hz) 1.32 (1H, m) 2.68 (1H, m) 3.70 (3H, s) 4.47 (1H, m) 4.70 (1H, m) 7.10-7.20 (2H, m) 7.20-7.30 (1H, m) 7.38 (1H, d, J = 8.0 Hz) 7.61 (1H, s) 8.19 (1H, d, J = 8.4 Hz)	APCI+ 348 (M+1)
104	 性状: 淡黄色結晶		CDCl ₃ , 300 MHz 1.24 (3H, d, J = 6.2 Hz) 1.60-1.60 (1H, m) 2.69 (1H, m) 3.80 (3H, s) 4.60-4.70 (2H, m) 5.71 (1H, d, J = 8.8 Hz) 7.14 (1H, t, J = 7.3 Hz) 7.20-7.40 (3H, m) 7.49 (1H, d, J = 7.3 Hz)	APCI+ 329 (M+1)

【0223】

【表27】

表 27

実施例	化合物	融点 (°C)	¹ H NMR (δ) ppm	MS
105	 性状: 無色結晶		DMSO-d ₆ 300 MHz 0.98-1.06 (6H, m) 1.10-1.35 (1H, m) 2.10-2.30 (1H, m) 2.45-2.70 (2H, m) 4.20-4.40 (1H, m) 4.80-4.80 (1H, m) 6.74 (2H, d, J = 8.8Hz) 7.05 (1H, d, J = 7.7Hz) 7.18 (1H, t, J = 7.3Hz) 7.2-7.40 (2H, m) 7.48 (2H, d, J = 8.8Hz)	APCI+ 320 (M+1)
106	 性状: 無色結晶		DMSO-d ₆ 300 MHz 1.14 (3H, d, J = 6.2Hz) 1.39 (1H, q, J = 12.1Hz) 2.04 (3H, s) 2.61 (1H, m) 3.70 (3H, s) 4.47 (1H, q, J = 8.4Hz) 4.73 (1H, m) 4.87 (2H, m) 5.84 (1H, s) 7.10-7.20 (2H, m) 7.20-7.30 (1H, m) 7.41 (1H, d, J = 8.0Hz)	APCI+ 376 (M+1)
107	 性状: 無色結晶		DMSO-d ₆ 400 MHz 1.15 (3H, d, J = 6.3Hz) 1.41 (1H, m) 2.61 (1H, m) 3.70 (3H, s) 4.33 (2H, m) 4.48 (1H, m) 4.80 (1H, brs) 6.70 (1H, s) 7.10-7.20 (2H, m) 7.30 (1H, m) 7.43 (1H, d, J = 8.0Hz)	APCI+ 334 (M+1)

【0224】次に本発明のアポリボ蛋白A-I産生促進作用について行った試験の結果を示す。

(試験例)

試験例1: アポリボ蛋白A-I産生促進作用

(1) 細胞培養

HepG2細胞を10%ウシ胎児血清(FCS)含有DMEM-低グルコース培地に懸濁させ、96well plate (FALCON 3072)に2.13×10⁴/well (200μl/well)の濃度で播種し、37℃で24時間培養した。その後、この培地を除き、最終ジメチルスルホキシド(DMSO)濃度が0.1%になるように試験化合物の10mM DMSO溶液を加えて調整した試験化合物含有10%FCS含有DMEM-低グルコース培地(200μl/well)を加え、37℃で24時間培養した。なお、コントロールとしてはDMSO溶液のみを加えて培養した。再びこの培地を除き、新しい試験化合物含有培地(200μl/well)を加え、37℃で24時間培養した。その後、培地上清を回収し、これをELISAのサンプルとした。また、細胞はタンパク定量用のサンプルとした。

【0225】(2) ELISA

アポリボ蛋白A-I ELISA: 脱イオン水で希釈した抗ヒトアポリボ蛋白A-Iモノクローナル抗体(MI A1405; Medix Biotech社)を、96well ELISA plate (Costar 9018)に0.5μg/well (50μl/well)の濃度で添加し、室温中、18時間放置した。ELISA plateを0.05%Tween20含有PBS

(phosphate buffered saline) (PBS-T)で3回洗浄した後、Block Ace (UK-B25; 大日本製薬) (250μl/well)を添加し、室温中、1.5時間放置した。ELISA plateをPBS-Tで3回洗浄した後、上記培地で希釈したHepG2細胞の培地上清(100μl/well)を添加し、室温で1.5時間放置した。なお、標準曲線用には上記培地で希釈した精製ヒトアポリボ蛋白A-I (0650-0309; Biogene社)を用いた。ELISA plateをPBS-Tで3回洗浄した後、10%Block Ace含有PBS (PBS-B)で希釈したhorseradish peroxidase (HRP) 標識抗ヒトアポリボ蛋白A-Iポリクローナル抗体(PP085; The Binding Site) (100μl/well)を添加し、室温で1.5時間放置した。ELISA plateをPBS-Tで3回洗浄した後、ABTS溶液 (Boehringer Mannheim社) (100μl/well)を発色基質として添加し、室温で30分間放置した。2%シュウ酸(100μl/well)を添加し、反応を停止させた後、吸光度(A405)を測定した。

タンパク定量: 細胞をPBSで3回洗浄した後、0.1N水酸化ナトリウム水溶液(200μl/well)を添加し、溶解した。タンパク量の定量には、BCA Protein Assay Reagent (PIERCE)を使用した。

【0226】(3) 評価方法

HepG2細胞より培地上清中に分泌されたアポリポ蛋白A-Iの量を細胞タンパク量で補正した後、コントロールに対する変化量(% of control)を算出し、試験化合物のアポリポ蛋白A-Iの産生促進作用を評価した。その結果を表28乃至表32に示した。

【0227】試験例2：血清中のアポリポ蛋白A-I及びHDLコレステロールに対する作用

(1) 動物

正常7週齢SDラットに、試験化合物の0.5%メチルセルロース懸濁液を1日1回、7日間反復経口投与した。なお、コントロール群にはメチルセルロースのみを用いた。投与開始前、投与開始8日目に尾静脈より採血し、血清中のアポリポ蛋白A-I、HDLコレステロール濃度を測定した。HDLコレステロールの定量にはKessysys (boehringer mannheim) 又は日立自動分析装置(7170形)を使用し、アポリポ蛋白A-Iの定量は下記のELISA法を使用した。

【0228】(2) 血清アポリポ蛋白A-I濃度定量
50mM carbonate/bicarbonate buffer (pH9.6)で希釈した抗ラットアポリポ蛋白A-Iモノクローナル抗体を、96well ELISA plate (Costar 9018)に、0.5 μ g/well (50 μ l/well)の濃度で添加し、室温で18時間放置した。ELISA plateをPBS-Tで3回洗浄した後、Block Ace (250 μ l/well)を添加し、室温で1.

5時間放置した。ELISA plateをPBS-Tで3回洗浄した後、10%Tween20含有PBS (PBS-T10)で希釈した血清を添加し、室温で1.5時間放置した。なお、標準曲線用にはPBS-T10で希釈した標準ラット血清を用いた。ELISA plateをPBS-Tで3回洗浄した後、PBS-Bで希釈したウサギ抗ラットアポリポ蛋白A-I抗血清(100 μ l/well)を添加し、室温で1.5時間放置した。ELISA plateをPBS-Tで3回洗浄した後、PBS-Bで希釈したHRP-ヤギ抗ウサギ免疫グロブリンG(H+L) (ZYMED65-6120) (100 μ l/well)を添加し、室温で1.5時間放置した。ELISA plateをPBS-Tで3回洗浄した後、ABTS溶液(100 μ l/well)を発色基質として添加し、室温で30分間放置した。2% シュウ酸(100 μ l/well)を添加し反応を停止させた後、吸光度(A405)を測定した。

【0229】(3) 評価方法

血清中のアポリポ蛋白A-I及びHDLコレステロール濃度のコントロール群に対する変化量(% of control)を算出し、試験化合物のアポリポ蛋白A-I、HDLコレステロールに対する作用を評価した。その結果を表28乃至表32に示した。

【0230】

【表28】

表 28

実施例	HepG2細胞における Apo A-Iの変化量 (%)			血清における各濃度の変化量 (%)			
	1 μ M	3 μ M	10 μ M	Apo A-I		HDL-C	
				10mg/kg	30mg/kg	10mg/kg	30mg/kg
1	120	144	168	117	142	128	149
2	127	150	181	111	126	113	138
3	129	154	184	113	122	110	137
4	110	124	149	135	180	136	173
6	122	134	147				
7		119	141				
8		117	153				
12	111	139	171				
14			121				
15	136	152	196				
20			142				
21	119	134	180				
22	127	143	174				
23	115	129	157		105	111	124
25	111	119	147				
26		114	123				
27	161	191	213				
28	129	147	180		124	119	119
29	121	137	157				
30	113	124	162				

【0231】

【表29】

表 29

実施例	HepG2細胞における Apo A-Iの変化量 (%)			血清における各濃度の変化量 (%)			
	1 μ M	3 μ M	10 μ M	Apo A-I		HDL-C	
				10mg/kg	30mg/kg	10mg/kg	30mg/kg
31	121	134	172				
32	116	133	168				
33		120	150				
34	115	135	187				
36			122				
37	126	146	174				
38	122	149	187				
39	132	160	195				
40	116	126	144				
41	110	127	141				
42	115	118	132				
43	119	143	178				
44	128	153	188				
45		110	117				
47	112	127	158				
48	117	129	158				
49	114	130	161				
50	110	119	137				
51	114	131	151				
52	110	117	108				

【0232】

【表30】

表 30

実施例	HepG2細胞における Apo A-Iの変化量 (%)			血清における各濃度の変化量 (%)			
	1 μ M	3 μ M	10 μ M	Apo A-I		HDL-C	
				10mg/kg	30mg/kg	10mg/kg	30mg/kg
53	117	144	197				
54	125	133	162				
55		114	129				
56	118	133	172				
57	118	124	157				
58	130	150	198				
59	123	133	178				
60		112	134	116	133	134	159
61	117	134	140				
62			120				
63	110	123	147				
64	135	154	197	129	117	116	115
65	127	145	182		138		113
66	119	144	165				
67	121	138	168				
68		140	172				
69	114	135	163				
70	110	122	140				
71	112	120	128				
72			114				

【0233】

【表31】

表 31

実施例	HepG2細胞における Apo A-Iの変化量 (%)			血清における各濃度の変化量 (%)			
	1 μ M	3 μ M	10 μ M	Apo A-I		HDL-C	
				10mg/kg	30mg/kg	10mg/kg	30mg/kg
73			120				
75	111	119	139				
77	113	126	146				
78	132	146	184				
79		117	130				
80	118	134	149				
81		119	138				
82	110	120	156				
83	110	119	154				
84		114	138				
86	121	142	161				
87			111				
92		111	121				
93		115	118				
94			130				
95		112	137				
96	110	124	153				
97			142				
98	132	161	188				
100	112	115	139				

【0234】

【表32】

表 32

実施例	HepG2細胞における Apo A-Iの変化量 (%)			血清における各濃度の変化量 (%)			
	1 μ M	3 μ M	10 μ M	Apo A-I		HDL-C	
				10mg/kg	30mg/kg	10mg/kg	30mg/kg
101	109	123	147				
102	104	121	140				
105			145				
106	110	119	144				
107	115	120	160				

【0235】

【発明の効果】以上の試験結果等により、本発明に係る化合物〔I〕は優れたアポリポ蛋白A-I産生促進作用を有している。即ち、動脈硬化防御機構であるコレステロール逆転送系において中心的な役割を担っているHD

L及びアポリポ蛋白A-Iを増加させ、末梢組織等の細胞に蓄積したコレステロールを積極的に引き抜き、コレステロール逆転送系を促進させることができる新しいタイプの高脂血症若しくは動脈硬化性疾患の予防又は治療薬として期待される。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	ターム(参考)
A 6 1 P 3/06		A 6 1 P 3/06	
9/10	1 0 1	9/10	1 0 1
C 0 7 D 215/46		C 0 7 D 215/46	
401/12		401/12	
405/12		405/12	
413/12		413/12	
417/12		417/12	

(72) 発明者 畑 貴広
大阪府高槻市柴町1番1号 日本たばこ産
業株式会社医薬総合研究所内

Fターム(参考) 4C031 LA05 LA06
4C063 AA01 BB09 CC14 CC52 CC62
CC81 DD12 DD14 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC70
BC82 BC84 GA02 GA08 GA09
GA12 MA01 NA14 ZA45 ZC33
ZC41